

29
Mirko Drazen GRMEK

**RAISONNEMENT EXPERIMENTAL
ET RECHERCHES TOXICOLOGIQUES
CHEZ CLAUDE BERNARD**

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

THESE PRESENTEE DEVANT L'UNIVERSITE DE PARIS I

LE 26 JUIN 1971

Mirko Drazen GRMEK

**RAISONNEMENT EXPERIMENTAL
ET RECHERCHES TOXICOLOGIQUES
CHEZ CLAUDE BERNARD**

0000000000000000000000000000000000000000000000000000000

THESE PRESENTEE DEVANT L'UNIVERSITE DE PARIS I
LE 26 JUIN 1971

SERVICE DE REPRODUCTION DES THESES
UNIVERSITE DE LILLE III



TABLES DES MATIERES

AVANT-PROPOS

VI

CHAPITRE PREMIER : LES CONDITIONS ET LA STRUCTURE DES DECOUVERTES DE CLAUDE BERNARD

Introduction	1
Avantages et inconvénients des recherches critiques sur Bernard	6
"La Bible de ceux qui ne veulent pas de Bible"	11
La conceptualisation d'une aventure personnelle	23
Le schéma bernardien du raisonnement expérimental	33
Les obstacles épistémologiques	49
~~Les~~ Remarques sur le rôle du hasard et de l'erreur	61
Le réarrangement rationnel du processus de la découverte	68
A la recherche du vécu de la découverte	73
Voir ce que l'on n'a pas appris à connaître	80
Alliance de la tête et de la main	82
Un rêveur organisé et méfiant	85
Eclair de génie	87

CHAPITRE II : L'INTOXICATION PAR L'OXYDE DE CARBONE ET LA FONCTION RESPIRATOIRE DU SANG

Exemple de l'"Introduction"	95
Premières expériences de Bernard avec l'oxyde de carbone	99
Un regard en arrière : quelques jalons dans l'histoire de l'intoxication oxycarbonée	103
Connaissances anciennes sur la fonction respiratoire du sang	112
Premières mesures des gaz du sang	120
Début des expériences de Bernard sur la respiration du sang in vitro	123

Cours sur les propriétés du sang (1853) et publication des idées de Bernard en Amérique	129
L'expérience dite fondamentale et le cours sur les substances toxiques et médicamenteuses (1855-1856)	134
Quelques notes du "Cahier rouge"	157
Progrès des connaissances hématologiques en 1857 et 1858. Premiers travaux de Hoppe	159
Le mémoire de 1858 : l'oxyde de carbone comme outil analytique	166
Thèse de Lothar Meyer	184
Quelques expériences marginales et éloge de la toxicologie	189
Setchenov à Vienne et à Paris	193
Recherches de Nawrocki	200
La spectroscopie des pigments sanguins	202
Découvertes et préoccupations à la veille de la publication de l'"Introduction"	205
Bernard et les débuts de la spectroscopie hématologique	210
Considérations sur la multiplicité des découvertes scientifiques	213
Chronologie des découvertes et des publications sur les gaz du sang et sur l'intoxication oxycarbonée	219
Présentation schématique de la démarche intellectuelle de Bernard	225
De l'"Introduction" (1865) au "Rapport" (1867)	231
Travaux des disciples : Elie de Cyon et Paul Bert	238
Travaux des disciples : Nestor Gréhant	244
Nouvelle orientation des recherches bernardiennes	247
Progrès en Allemagne	252
Le cours de 1870	254
Une découverte séance tenante	269
Nouvelles expériences de Gréhant	274
Dernières expériences et réflexions de Claude Bernard	277

CHAPITRE III : LES POISONS DE FLECHES ET LA PHYSIOLOGIE NEURO-MUSCULAIRE

Exemple de l'"Introduction"	284
Premières relations sur les flèches curarisantes	287

Le voyage de La Condamine	293
Hérissant, Brocklesby et Bancroft	295
Un expérimentateur habile : Felice Fontana	299
Humboldt et la préparation du curare	308
Brodie, Waterton et l'ânesse Wouralia	312
Une expérience oubliée	321
Arrêt de l'expérimentation sur les animaux et recours à l'analyse chimique	325
Renseignements sur le curare obtenus par Bernard en 1844	328
Le journée du 19 juin 1844	332
Le curare "isole la propriété contractile du muscle de la propriété motrice du nerf"	339
Connaissances sur l'upas et la strychnine avant Bernard	346
Premières recherches de Bernard sur la strychnine	359
Le lent progrès des expériences bernardiennes sur le curare de 1845 à 1849	364
Recherches sur l'osmose des solutions curariques	370
Venin de vipère	376
Premières publications de Bernard sur le curare et les venins	384
Recherches sur la nicotine	392
Découverte de la glycosurie curarique (1851)	402
Sur la voie des "intoxications partielles"	410
Les recherches hors de France et celles des étrangers à Paris (1847-1854)	417
Digression sur les vicissitudes des termes irritabilité et sensibilité	423
Les premières expériences de Vulpian	430
Les quatre expériences cruciales du 6 décembre 1854	432
"Leçons sur les effets des substances toxiques" (1856)	443
Recherches sur l'action du piscicide barbasco	449
Démonstration magistrale de l'action locale et sélective du curare	453
Une querelle de priorité entre Bernard et Koelliker	468
Réactions diverses, idées nouvelles et applications thérapeutiques (1857-1860).	477
Les flèches de Boussingault	484

Crapaud tué par son propre venin	487
La belle Clorinde ou la douleur non exprimable	494
La curarine	502
Découverte de la plaque motrice	505
En nageant à contre-courant	511
Quelques aspects des dernières recherches de Bernard	519
Le mécanisme d'intoxication strychnique	523
Conclusion	530

CHAPITRE IV : IDEES GENERALES SUR L'ACTION DES SUBSTANCES TOXIQUES ET MEDICAMENTEUSES

Introduction	532
Une vue d'ensemble sur l'oeuvre toxicologique de Bernard	534
Le principe d'action locale	536
Voies d'introduction et d'élimination des poisons	544
Dilemme entre la chimie et la physique des processus élémentaires	547
Le bistouri chimique	555
Identité des poisons et des remèdes	558
Le concept de maladie à la lumière des recherches toxicologiques	562

BIBLIOGRAPHIE	574
---------------	-----

AVANT-PROPOS

Claude Bernard n'est pas un auteur oublié. Loin de là. Son nom symbolise l'alliance de la science et de la philosophie. Il éveille des résonances profondes et se rattache à la marche triomphale de la méthode expérimentale. A peu près six cents ouvrages ou articles ont été consacrés à sa personnalité et à son oeuvre. La vie de Bernard est assez bien connue, encore que, d'habitude, la description en soit donnée sous forme d'une série d'anecdotes stéréotypées s'enchaînant comme des séquences cinématographiques : Claude Bernard naît dans une petite maison de viticulteurs ; le curé du village lui enseigne le latin ; l'apprenti pharmacien découvre le secret de la thériaque et compose des drames en vers ; un critique littéraire sensé l'oriente sur le bon chemin de la médecine ; la grande scène : Magendie reconnaît son talent de chercheur ; et cætera, jusqu'à l'ultime épisode, celui de la lutte sourde entre un dominicain et quelques disciples athées rassemblés au chevet du maître mourant. On a beaucoup écrit sur la "philosophie" de Claude Bernard, c'est-à-dire sur ses pensées intimes, sur ses convictions religieuses et doctrinales, sur ses idées concernant la méthodologie de la recherche, la théorie de la connaissance, le déterminisme, la définition de la vie, etc. N'est-il pas surprenant que plus des deux tiers des publications sur Claude Bernard traitent de thèmes non strictement scientifiques ?

Nous ne partageons pas le dédain d'un Mauriac pour l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale ; pour nous, c'est un livre admirable et un jalon dans l'histoire de la pensée. Cependant, quelle serait, en toute franchise, notre réponse à la question suivante : ce livre serait-il considéré comme la Bible de la méthode expérimentale si son auteur avait été un philosophe de cabinet n'ayant fait lui-même

aucune découverte scientifique importante ?

A notre avis, si une leçon peut être tirée de l'oeuvre de Claude Bernard, elle ne doit l'être que par l'étude de l'expression essentielle de son génie, à savoir son travail intellectuel et manuel au laboratoire. Le laboratoire de physiologie, c'est la source vive de toute la "philosophie" bernardienne. Pour accéder à sa véritable compréhension, il nous faut connaître, en détail, les expériences de Bernard et deviner le cheminement de sa pensée de physiologiste.

En détail, avons-nous dit et nous y insistons. Combien révélatrice nous paraît la déclaration d'un illustre maître qui achève ainsi sa présentation de l'oeuvre scientifique de Claude Bernard : "Tels sont très brièvement résumés et débarrassés d'une foule de recherches expérimentales accumulées dans les 18 volumes qui contiennent les résultats de son enseignement au Collège de France, à la Faculté des Sciences et au Muséum d'Histoire Naturelle, les principaux travaux qui consacrèrent la notoriété, puis la gloire de Claude Bernard¹."

Trop souvent, les études sur les travaux de Claude Bernard se "débarrassent", comme d'un fardeau inutile, de la partie expérimentale qui, en réalité, constitue la trame fondamentale de l'oeuvre bernardienne et sans laquelle il ne peut y avoir de fil conducteur historiquement valable.

La plupart des publications sur l'oeuvre physiologique de Claude Bernard se limitent à une énumération de ses découvertes et à des jugements d'ordre général, à la rigueur fondés sur les dix-huit volumes mentionnés par Faure mais ignorant totalement les publications faites dans la fièvre de l'action créatrice (telles que les communications aux sociétés savantes) et les notes manuscrites. Il est vrai que les communications et les articles de Bernard sont disséminés et que ses manuscrits sont, pour une très large part, encore inédits.

Malgré l'abondante bibliographie concernant Claude Bernard, nous sommes convaincu qu'une lacune importante reste à combler. Il faudrait

1. FAURE, Claude Bernard (1925), p. 70-71.

examiner systématiquement tous les grands sujets de l'expérimentation bernardienne, en suivre le développement à la lumière de toutes les sources historiques possibles, déterminer le schéma du raisonnement expérimental dans chaque cas concret et arriver, par ce travail analytique, à des conclusions sur les modalités de la création scientifique, d'une part, et sur la pensée philosophique de Bernard, d'autre part.

Tel sera notre propos dans une série de volumes sur l'oeuvre de Claude Bernard, série inaugurée par cette thèse et qui, si nous réussissons à mener à bonne fin cette entreprise, sera comme un miroir de tous les problèmes de la physiologie du XIX^e siècle.

Pourquoi avoir, pour commencer, choisi les recherches toxicologiques ? Elles nous paraissent à la fois typiques pour la méthode bernardienne et particulièrement importantes pour l'orientation générale des idées de Claude Bernard. D'après John F. Fulton, historien de la médecine qui fut également un grand maître de la physiologie moderne, "l'analyse de Bernard concernant l'action physiologique du curare illustre sa manière de penser et ses méthodes de travail mieux que toute autre de ses recherches¹". Pour surprendre le découvreur en action, nul exemple n'aurait pu être meilleur que celui de l'intoxication oxycarbonée, négligé à tort dans les études sur Claude Bernard.

S'il ne veut être ni le barde officiel, chanteur des hauts faits glorieux de la science, ni le raconteur d'anecdotes, amuseur du public cultivé, l'historien des sciences se trouve aux prises avec une tâche aussi difficile qu'ingrate. Situé au carrefour des disciplines, il est toujours à court d'une ou de plusieurs compétences. Son travail est suspect aux historiens et aux philosophes de profession, car il ne paraît pas respecter toujours et à tous égards leurs traditions, leurs exigences méthodologiques. En règle générale, les entreprises de l'histoire des sciences indisposent facilement les scientifiques. Le cher-

1. Voir Canadian Med. Ass. Journal, t. 27, 1932, p. 430.

cheur n'aime pas se sentir objet de recherche. Charles Nicolle couvre d'ironie ces historiens "incapables d'originalité" qui "s'adjugent le soin d'expliquer les oeuvres de génies". Cette animosité des scientifiques peut s'expliquer sur le plan psychologique, mais elle n'a pas de justification épistémologique. L'historien des sciences ne s'approprie en rien l'oeuvre du génie qu'il étudie. Sa propre investigation n'est nullement la lumière réfléchie de la recherche originale du savant en question. Les deux activités n'ont rien de commun. Ainsi, dans le cas concret de cette thèse, nous n'étudions pas le mécanisme des intoxications par le curare ou par l'oxyde de carbone, mais voulons dévoiler et comprendre les processus par lesquels on accède à la découverte scientifique. Le travail de l'historien des sciences est extrêmement délicat et, contrairement à ce qu'on pourrait être tenté de croire, exige surtout une grande humilité intellectuelle.

Remerciements

Fruit d'un concours de circonstances particulières, ce livre a un auteur et plusieurs parrains. Nous avons l'agréable devoir de remercier tous ceux qui l'ont rendu possible. Sans doute, jamais n'aurions-nous entrepris ce travail si, en 1961, l'Assemblée des professeurs du Collège de France ne nous avait pas confié le dépouillement et le classement des papiers de Claude Bernard conservés dans les Archives de cette institution. L'intérêt de ces documents était tel, qu'en 1962 ce même corps nous chargeait de la préparation d'un Catalogue imprimé des manuscrits bernardiens. Publié par le Collège de France en 1967, ce Catalogue représente la première phase, indispensable, des recherches approfondies auxquelles nous décidâmes de nous livrer et dont le présent volume constitue le jalon initial. Nous devons une extrême reconnaissance au Pr Marcel Bataillon, ancien administrateur du Collège de France, au Pr Etienne Wolff, l'actuel administrateur de cette célèbre Ecole, au Pr Halpern, titulaire de la chaire de Claude Bernard au Collège de

France, et à tous les Professeurs de cette institution qui nous ont fait l'honneur de leur confiance. C'est à l'amitié du Pr Pierre Huard, prestigieux historien de la médecine française, et à celle du regretté Dr Léon Delhoume, dépositaire et commentateur de nombreux vestiges bernardiens, qu'il faut attribuer les décisions favorables qui, d'emblée, ont marqué nos recherches en France. Dès cette époque, nous avons bénéficié de l'appui d'un grand savant, le Pr Robert Courrier. Nous sommes conscient d'avoir contracté une dette de reconnaissance envers le Pr Huard et le Pr Courrier, et nous sommes heureux de pouvoir le rappeler en cette occasion.

Nous n'aurions pas songé à soutenir une thèse d'Etat si le Pr Georges Canguilhem ne nous y avait pas encouragé. Nous admirons l'oeuvre du directeur de l'Institut d'Histoire des Sciences de la Sorbonne, et c'est pourquoi nous sommes d'autant plus honoré du soutien qu'il nous a toujours témoigné. Sa compétence particulière en la matière nous rend précieuse son acceptation de présider notre thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous tenons à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique qui nous a offert les conditions matérielles propices à la réalisation de cet ouvrage. Sous la direction bienveillante du Pr Fernand Braudel et sous le parrainage de Pr Robert Courrier, nous avons trouvé, dans les structures de ce Centre, un cadre social, des collègues, des amis, le climat de travail, en un mot la possibilité d'intégration dans la vie culturelle de notre pays d'adoption.

Notre principal lieu de travail fut le Centre de Recherches d'Histoire des Sciences où nous avons été accueilli avec une hospitalité sans défaut par son directeur, le Dr René Taton. Les conversations de notre ami, le R.P. Pierre Costabel, et ses conseils, ont accompagné et éclairé toutes nos recherches. Au Centre International de Synthèse, l'amitié et la sympathie agissante de Mlle Suzanne Delorme et de M. Paul Chalus nous ont été du plus grand secours dès le début de nos travaux. A tous ceux-ci, dont l'amitié ne s'est jamais démentie, je

garde une profonde reconnaissance.

Parmi les événements qui ne furent pas sans influence sur notre travail, nous aimons à nous souvenir des discussions, toujours passionnées, avec M. Jean Rostand en sa maison de Ville-d'Avray ; de l'accueil que nous fit M. Léon Delhoume dans sa vieille demeure limousine et de son précieux don de quelques manuscrits bernardiens ; de la célébration, en 1965, du centenaire de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale au Collège de France, au siège de la Fondation Singer-Polignac et dans la maison natale de Bernard à Saint-Julien en Beaujolais ; de la visite chez Mme Olmsted à Berkeley en Californie ; de l'intérêt stimulant avec lequel les étudiants et les jeunes chercheurs suivirent et commentèrent nos conférences sur Claude Bernard à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, à l'Université de Californie (Berkeley et Los Angeles), à l'Université Harvard et à l'Université Yale ; des moments passés avec le Dr Bernard Dumortier dont nous apprécions l'amitié ; et les plus chers parmi ces souvenirs, la collaboration étroite et les échanges d'idées avec le Pr Pierre Huard, soit lors de ses cours à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, soit en rédigeant des ouvrages en commun, soit en voyageant ensemble.

Des documents sur Claude Bernard ont été aimablement mis à notre disposition par le Pr Maurice Fontaine, directeur du Muséum national d'Histoire naturelle, par M. John B. Blake, conservateur de la National Medical Library à Bethesda, et par M. Noel Poynter, directeur du Wellcome Institute of the History of Medicine à Londres. Dans nos recherches et dans la préparation de cette thèse, nous avons été aidé par des bibliothécaires, des archivistes et des secrétaires, dont il faut rappeler la compétence et l'obligeance : Mme Brucker et Mlle Oswald au Collège de France, Mme Nicole-Genty à la Bibliothèque de l'Académie de Médecine, Mme Gauja et M. Berton aux Archives de l'Académie des Sciences, Mlle Dumaitre à la Bibliothèque de la Faculté de Médecine et le personnel de la Bibliothèque Nationale à Paris. Mme Arlette Chancrin a collaboré avec dévouement à la préparation du manuscrit. A tous nous exprimons nos remerciements.

Nous ne saurions oublier ce que nous devons à la période de notre formation scientifique, qui fut antérieure à notre arrivée en France. Le véritable début de nos études sur Claude Bernard et sur la physiologie du XIX^e siècle remonte aux temps où nous enseignions encore à la Faculté de Médecine de Zagreb et remplissions la charge de directeur de l'Institut d'Histoire des Sciences de l'Académie Yougoslave des Sciences et des Arts.

C'est avec émotion que nous pensons en ce moment à notre père et à nos maîtres, en particulier Thaller, Štampar et Sigerist. Hélas, ils ne peuvent entendre ce témoignage de notre affection et de notre reconnaissance. Chargée de gratitude émue, une pensée toute particulière s'adresse à notre mère et à notre femme qui ont bien voulu accepter Claude Bernard comme l'ombre partageant depuis des années notre foyer. Danièle Grmek-Guinot a été le premier et le plus patient critique de la rédaction initiale de cet ouvrage.

C H A P I T R E P R E M I E R

LES CONDITIONS ET LA STRUCTURE DES DECOUVERTES DE CLAUDE BERNARD

Dans la mesure où elle est un discours sur le passé, l'Histoire échappe mal à la nécessité d'écrire dans la langue et avec la mentalité du temps présent. Aussi, l'historien ne peut-il oublier ce qu'il sait déjà. La projection du présent sur le passé étant inévitable, mieux vaut ne pas la nier, ne pas se leurrer de ce phantasme contradictoire qu'est l'Histoire absolument objective et progressant du passé vers un présent non encore connu. Mieux vaut réfléchir d'emblée sur les modalités permettant à la rétroaction du présent un résultat bénéfique. Élément inévitable du discours historique, une certaine forme de subjectivité ne doit pas empêcher l'Histoire des Sciences d'être une science au lieu d'une opinion. Comme dans le schéma bernardien du raisonnement expérimental, pour éviter que l'esprit s'égare dans des constructions qui relèvent de la poésie, la pensée de l'historien, son "idée directrice", doit être, à chaque pas, confrontée avec des "faits", c'est-à-dire avec des documents du passé. A notre avis, ce passé peut devenir un enseignement sur le futur, précisément parce qu'il est éclairé par l'aujourd'hui de l'historien. A condition que nous étudions un processus et non un état, à condition que nous ne jugions pas le passé par ce qu'il pourrait y avoir de caduc dans notre propre vérité du moment.

Selon Bogdan Suchodolski, l'Histoire des Sciences "doit s'occuper du processus dans lequel, à partir de faux et d'erreurs naissent les vérités et dans lequel, par la suite, les vérités s'avèrent être des faux incitant à formuler des nouvelles vérités" ; cela paraît évident et ne mériterait pas d'être répété ici, si Suchodolski n'avait pas su trouver un prolongement théorique dont on entrevoit facilement des conséquences d'ordre pratique. La poursuite du but fixé ci-dessus est possible "seulement si l'on admet que l'Histoire des Sciences est non l'his-

toire des opinions et théories scientifiques, mais l'histoire de l'activité scientifique déployée par des hommes et de leur conscience liée à cette activité¹".

Dans cette perspective, c'est la création scientifique, la découverte (en tant qu'action de découvrir et non pas en tant que résultat de ce processus), qui devrait, plus que toute autre chose, attiser la curiosité des historiens des sciences et des épistémologues. Mesurée à l'importance du sujet, la bibliographie sur la structure et les conditions internes et externes de la découverte scientifique paraît vraiment mince².

Actuellement, la faiblesse des études sur ce sujet consiste dans la pénurie d'exemples concrets et historiquement bien établis, dans un trop haut niveau d'abstraction et de généralisation, lequel crée de faux problèmes et, par ailleurs, masque certaines difficultés essentielles et, enfin, dans l'insuffisance des moyens d'investigation et d'explication offerts par la psychologie.

La notion de découverte scientifique suppose que, dans une réalité spatio-temporelle très complexe, nous isolons certains événements et les interprétons comme des faits historiques de valeur quasi symbolique et recouvrant non pas un simple point mais tout un champ d'action. Cela ne peut se faire sans une simplification qui est facilement abusive. Thomas S. Kuhn a démontré que la question "Qui a découvert, et quand, l'oxygène?" ne peut pas recevoir de réponse valable³. Cette question n'est simple et précise qu'en apparence ; la réponse ne peut être donnée qu'en appauvrissant la réalité historique d'une manière qui modifie et trahit son sens véritable. Au lieu d'indiquer au questionneur ingénu un nom et une date, l'historien consciencieux l'accablara d'un long récit, plein de

1. SUCHODOLSKI, "Les facteurs du développement de l'histoire des sciences" (1968), p. 35.

2. Voir, par exemple, SOURIAU (1881), PAULHAN (1923), PICARD (1928), CARMICHAEL (1930), NICOLLE (1932), TATON (1955), HANSON (1958), LECLERCQ (1959), KUHN (1962).

3. KUHN, The structure of scientific revolutions (1963).

nuances et de réticences. Certes, ce récit est une réponse, mais non point à la question telle qu'elle a été posée. Un historien des sciences scrupuleux ne pourrait pas donner satisfaction au jury d'un "quiz" télévisé.

Les deux chapitres suivants de ce livre exemplifient l'incongruité de questions tout à fait courantes, qui paraissent logiquement et historiquement recevables: "Par qui et quand a-t-il été découvert que l'oxyde de carbone tue en se substituant à l'oxygène des globules rouges ?" et : "Par qui et quand a-t-il été découvert que le curare bloque la fonction des plaques terminales ?" Pour connaître la réponse à ces questions ou à d'autres questions similaires, il faut jeter un coup d'oeil dans un gros manuel de physiologie ou dans un ouvrage synthétique d'histoire de la médecine ou des sciences. Et surtout, il ne faut pas remonter aux publications originales des personnages impliqués dans les découvertes en question. Dans les manuels, les réponses sont claires et nettes. Claires, nettes et fausses. Même pas cela. Plutôt : claires, nettes et demi-fausses. Ces réponses passent par-dessus les réalités.

Dans nos deux exemples, répondre en citant un nom et une année serait prendre l'ombre pour objet, enlever aux événements d'autrefois ce qui fait leur substance. En changeant de niveau d'explication, on crée des situations paradoxales. Par exemple, la plupart des manuels indiquent que c'est Claude Bernard qui a découvert l'action du curare sur la jonction neuro-musculaire. Prise à la lettre, une telle affirmation est manifestement inexacte : Bernard n'a pas réalisé lui-même cette découverte. Il s'est même opposé à cette explication du mécanisme de la curarisation. Néanmoins, dans un certain sens, qui correspond à un niveau supérieur d'abstraction dans la présentation de l'histoire des idées, le faux devient une sorte de vérité: c'est bien à travers les travaux de Bernard que la bonne explication a été trouvée. Un autre exemple : on dit habituellement que Bernard a fait la découverte de la glycogénèse hépatique. C'est fondamentalement vrai, mais il ne faut pas prendre cette déclaration à la lettre. Bernard s'est livré à des

critiques acerbes contre les partisans de la "glycogénèse hépatique" (au sens actuel de ce terme, à savoir le stockage dans le foie, sous forme de glycogène, du sucre provenant de l'alimentation). Sa "glycogénèse" à lui, c'était la synthèse glucidique à partir d'autres substances chimiques (la "glyconéogénie" des physiologistes actuels). Figuier avait raison contre Bernard et pourtant, dans un récit historique condensé, c'est à Bernard que revient toute la gloire. S'il était dans le tort pour certains détails, Bernard était dans le vrai quant à la direction de ses recherches sur le métabolisme des sucres.

Les exemples de ce genre ne font point exception. Ceci ou cela "a été découvert" par un tel à une telle date, voilà qui suggère un acte simple et bien défini, comparable, comme le dit Kuhn, à l'acte de voir ou de toucher. La réalité est, nous l'avons montré, autrement plus complexe. Nous n'insistons pas sur ce point pour mettre en doute l'utilité, voire la nécessité, des jugements synthétiques et de ce procédé astucieux qui consiste à substituer un modèle simple à une présentation compliquée. Notre but est seulement d'attirer l'attention sur ce que peuvent cacher les descriptions sommaires des découvertes scientifiques.

Négligeables du point de vue d'une histoire générale des sciences (conçue soit comme une connaissance globale du développement des idées, soit comme une étude historique des réalisations scientifiques dans le cadre social), toutes les finesses et tous les détails positifs ou négatifs, qui constituent le vécu d'une découverte, ou se rattachent à elle de quelque manière que ce soit, méritent d'être retenus, contrôlés, classés, interprétés. Sans la constatation, la vérification et l'étude de tels détails, il ne nous sera pas possible de tracer l'authentique histoire de l'activité créatrice dans le domaine des sciences.

Nous partageons avec Popper et Kuhn¹ l'intérêt pour le processus

1. POPPER, The logic of scientific discovery (1959) ; KUHN, The structure of scientific revolutions (1963) ; KUHN, "Historical structure of scientific discovery" (1962) ; LAKATOS et coll., Criticism and the growth of knowledge (1970).

dynamique par lequel s'acquièrent les connaissances scientifiques nouvelles, problème qui nous passionne plus que celui de l'analyse logique des connaissances scientifiques acquises. Comme ces auteurs, nous nous attachons plus à ce qu'on peut appeler l'"embryologie" de la connaissance scientifique qu'à l'"anatomie" du savoir constitué.

On sait que Popper et Kuhn sont en désaccord en ce qui concerne le mode habituel de la recherche scientifique. Si pour Popper, les savants cherchent constamment à renverser les théories régnantes, pour Kuhn la plus grande partie du travail de recherche consiste en la solution des "puzzles" à l'aide des théories et des modèles que l'historien américain désigne sous le terme "paradigmes". Pour des raisons psychologiques et épistémologiques, les savants préfèrent affirmer et étendre leurs paradigmes plutôt que de les renverser. Par cette conception, Kuhn rejoint le "principe de conservation du savoir" de Bachelard. La solution des devinettes, c'est la "science normale" et, dit Kuhn, elle n'est interrompue qu'occasionnellement par le renversement périodique des paradigmes.

Si nous avons bien saisi la pensée de ces deux auteurs, l'un prône l'idée d'une sorte de révolution permanente et l'autre celle d'une interaction des périodes de croissance et de renversement. En regardant de près les ouvrages de Popper et de Kuhn, notamment en examinant bien les exemples cités à l'appui de leurs thèses, on s'aperçoit que le désaccord est peu sensible au niveau de l'interprétation des cas historiques connus en détail et qu'il s'accroît au fur et à mesure de l'élévation du niveau d'abstraction. A vrai dire, les deux auteurs présentent des "faits historiques" d'une manière très généralisée et leurs exemples sont d'emblée fort arrangés pour les besoins de leurs causes. L. Pearce Williams leur reproche de construire un échaffaudage philosophique sur des fondements historiques mal connus. Auteur d'une biographie de Faraday, Pearce Williams estime que l'exemple des découvertes de ce savant est traditionnellement interprété dans un mauvais sens. Dès qu'on prend connaissance du journal personnel et des notes manuscrites de Faraday, un homme étrange émerge et ce qui, d'après les

oeuvres publiées, ne semblait pas s'éloigner de la "science normale" apparaît, par la motivation intime et dans le for intérieur de Faraday, comme une entreprise révolutionnaire¹.

Notre conviction est faite : les descriptions du processus de la créativité scientifique font encore défaut et c'est pourquoi des théories générales sur ce sujet n'inspirent pas confiance. Comment aurait-on pu faire une "embryologie causale" sans connaître auparavant l'"embryologie descriptive" ?

Ce n'est pas que les ouvrages sur les chercheurs et sur les découvertes fassent défaut. Il y en a même trop. Chaque biographe d'un savant traite à sa façon de cette question. Mais quand on ne veut pas être dupe de la présentation conventionnelle et quand, au-delà des éloges, des banalités et des analyses des apports scientifiques pris comme des corps constitués, on cherche des aperçus psychologiques documentés, des comportements attestés et des cheminements intimes de la pensée, on se trouve dans une forêt sans arbres.

Avantages et inconvénients des recherches critiques sur Bernard

Sans nul doute, Claude Bernard est un sujet privilégié d'étude historico-épistémologique et psychologique. Tout d'abord, il l'est par la grandeur et l'originalité de son oeuvre et les qualités exceptionnelles de sa personnalité. Son intuition, son imagination et son intelligence ont été particulièrement efficaces, au moins dans le domaine de la recherche scientifique à laquelle il a consacré, au sens strict de ce terme, toute sa vie. Il nous a donné, écrit Renan, "l'exemple et le précepte". Il a donné même plus : la réflexion sur le cheminement de sa propre pensée et une documentation extraordinaire sur toutes les étapes de ses recherches.

1. WILLIAMS, "Normal science, scientific revolution and the history of science", dans LAKATOS, Op. cit., p. 50.

Bernard s'est posé lui-même en paradigme de l'invention biologique. Dans son Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, il cite seize exemples de découvertes scientifiques, dont quinze se rapportent à son propre travail et un à celui de Magendie. Encore faut-il dire que l'expérience de Magendie est évoquée pour illustrer un échec¹. Bernard se justifie ainsi : "J'ai réuni ... un certain nombre d'exemples qui m'ont paru les plus convenables pour atteindre mon but. Dans tous ces exemples, je me suis, autant que possible, cité moi-même, par cette seule raison qu'en fait de raisonnement et de procédés intellectuels, je serai bien plus sûr de ce que j'avancerai en racontant ce qui m'est arrivé qu'en interprétant ce qui a pu se passer dans l'esprit des autres. D'ailleurs, je n'ai pas la prétention de donner ces exemples comme des modèles à suivre ; je ne les emploie que pour mieux exprimer mes idées et mieux faire saisir ma pensée²."

En agissant ainsi Bernard s'est exposé à un risque certain : les exemples qui illustrent ou même fondent une méthode de recherche allaient être un jour passés au crible d'une critique minutieuse. Bernard s'est donc offert en objet aux historiens, aux psychologues et aux logiciens. Et, homme de vérité admirable, il a laissé à la postérité la documentation qui, seule, rendait possible et fécond un tel examen critique.

La plupart des manuscrits de Claude Bernard sont conservés dans les Archives du Collège de France³. Les notes qui sont consignées dans des cahiers permettent de suivre, de jour en jour, l'activité du laboratoire de Bernard. Les expériences y étaient décrites sur le champ, exactement comme elles étaient vécues par l'expérimentateur. Souvent, entre les expériences, ou même pendant leur déroulement, Bernard note une idée, formule une hypothèse, projette une nouvelle expérience, pose des questions, donne une explication. Il s'interroge, il observe, il

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 320.

2. Ibid., p. 265.

3. Collège de France, cote C VIII e. Toutes nos références à ces manuscrits sont indiquées simplement par Ms. suivi du numéro d'ordre du cahier ou du fascicule.

constate, il suppose ... Nous y rencontrons les hypothèses les plus ardues que Bernard n'aurait jamais osé rendre publiques, car il ne les formulait qu'en vue d'une éventuelle confirmation expérimentale. D'autres cahiers comportent des extraits d'ouvrages lus et les réflexions que ces lectures provoquaient. Parfois, Bernard cueillait au vol une pensée et la fixait sur une feuille de papier, la première qu'il avait sous la main.

Dans les manuscrits de Bernard, il n'y a aucun ordre, ni chronologique, ni par matières. Pour rendre utilisables ces milliers de feuilles, recouvertes d'une fine écriture et de gribouillis, nous les avons classées, puis décrites dans un catalogue imprimé¹.

Tels les carnets et les croquis d'un Léonard de Vinci ou les dessins d'un Rodin, les notes de Bernard et son journal de laboratoire possèdent une force d'expression extraordinaire et il en émane une certaine sensation d'intimité. On croirait les lire par-dessus l'épaule de l'auteur. Le caractère inachevé n'altère aucunement leur grandeur et encore moins leur valeur de document historique. Ami de Bernard et successeur de celui-ci à l'Académie Française, Ernest Renan écrit dans ses Essais de morale : "S'il m'était donné de choisir entre les notes d'un historien et son texte complètement rédigé, je préférerais les notes." Et combien c'est encore plus vrai pour l'oeuvre d'un grand novateur scientifique !

En effet, le recours systématique aux manuscrits de Bernard nous a procuré des surprises et nous a fait connaître des événements et des processus intellectuels jusqu'alors insoupçonnés. Contrôlés et éclairés par les manuscrits, les exemples de l'Introduction prennent une signification nouvelle. Les raisonnements clairs et élégants des textes imprimés cachent une réalité complexe : cours tortueux des recherches, piétinements, échecs, éclairs de génie, que seul le témoignage des manuscrits nous fait maintenant entrevoir.

1. GRMEK, Catalogue des manuscrits de Claude Bernard (1967).

A ce propos, une question d'ordre éthique peut se poser: est-il permis d'utiliser et de livrer au public les notes d'un savant destinées à son usage personnel ? Ce problème doit être souvent affronté par les historiens et sa solution n'est pas toujours aisée. Dans notre cas, il est possible d'invoquer le fait que Claude Bernard aurait pu, avant sa mort, détruire ses papiers et que, bien au contraire, il les légua à la postérité par l'intermédiaire de ses élèves. De toute évidence, Bernard voulait que ces papiers soient conservés et, un jour, exploités avec l'objectivité qu'il chérissait tant. Cela constitue la preuve de sa bonne foi et de la sincérité de ses publications.

Bernard a expressément donné raison à l'historien qui publie les papiers privés des grands personnages du passé. Auprès de la vieille cheminée du cabinet de Buffon, au Muséum d'Histoire naturelle, l'homme couvert d'honneurs, sceptique et âgé, qu'il était devenu, lisait la Correspondance de Napoléon I^{er}, alors en cours de publication. C'est, disait-il à ses interlocuteurs Chevreul et Barral, "dans une telle correspondance qui, certes, n'était point faite pour la publicité, qu'il faudra désormais étudier Napoléon. Toutes ces lettres sont des actes qui révèlent mille fois mieux l'homme que tous les jugements contradictoires de ses contemporains. L'Empereur pouvait être amoindri par une telle publication. Il en sort plus grand, plus merveilleux, plus extraordinaire s'il est possible¹".

C'est exactement le cas de Bernard. La publication et l'utilisation de ses notes inédites et, au départ, non destinées à la divulgation, rend le physiologiste français plus grand, plus merveilleux, plus extraordinaire. Mais notre façon de rendre hommage au savant en démontant les rouages de sa capacité créatrice déplaira à ceux qui préfèrent les saints aux hommes et les symboles à la réalité.

En sortant du cadre des éloges conventionnels et des louanges stéréotypées et en étudiant la condition humaine des génies, l'historien

1. Voir MILLET, Claude Bernard ou l'aventure scientifique (1945) p. 291-292, et GRMEK, Introduction du livre BERNARD, Cahier de notes (1850-1860), Paris 1965, p. 12-13.

transgresse, il faut bien le dire, un tabou. Le silence est favorable aux grands hommes, écrit Charles Nicolle, car "à montrer les ficelles, on risque de déconsidérer le pantin"¹. Dans l'un de nos articles nous avons déjà souligné cette résistance subconsciente à l'analyse psychologique de ceux, parmi les hommes de génie, qui ont reçu une sorte de consécration sociale². Dans la science, comme dans la vie de chaque jour, le raisonnement logique sert trop souvent nos sentiments au lieu de les guider. Certains grands personnages du passé représentent pour nous une sorte d'autorité et nous aimerions que cette autorité demeurât intouchable. L'homme a besoin d'idoles, et certains personnages sanctifiés sont l'Olympe de nos contemporains. De plus en plus, les saints de notre temps sont des savants. Vouloir les déclarer vulnérables, imparfaits, déchirés par leurs luttes internes, soumis à l'erreur, n'est-ce pas un acte d'insolence ?

Le psychologue américain Edwin G. Boring explique que l'utilisation trop courante de l'éponymie historique (par exemple, dans l'histoire des sciences, les expressions "époque de Darwin", "après Newton", "méthode de Bernard", etc.) rend à l'humanité à peu près le même service que l'utilisation de médicaments placebo pour la guérison des maladies. En cherchant les racines psychologiques qui amènent l'homme moderne à chérir les héros éponymes, Boring étudie la nature grégaire de l'homme qui l'oblige à instaurer des "guides" et des "idoles". En outre, la focalisation des événements et des idées autour de personnages choisis et peu nombreux facilite la compréhension et offre des schémas commodes. La gloire est autocatalytique³. Quand un homme arrive à une certaine grandeur, la matrice sociale se restructure autour de lui ; il devient, en déformant l'espace qui l'entoure, un centre de gravitation. Il y a des champs historiques où l'adoration du Soleil demeure l'attitude la plus prudente.

1. NICOLLE, Biologie de l'invention (1932), p. XV.

2. GRMEK, "Histoire des recherches sur les relations entre le génie et la maladie" (1962).

3. BORING, History, psychology and science (1963), p. 5-25.

"Gloire nationale, Claude Bernard se prête aisément aux banalités d'usage ou au dithyrambe de circonstance. Il est difficile d'en parler ou d'en écrire, parce qu'il est le plus connu de tous les physiologistes français, ce qui ne veut pas dire qu'il soit très bien compris ...¹"

Certe, la mythification de Bernard n'atteint pas le degré de celle qui soustrait à la vue du public le vrai visage d'un Pasteur ; néanmoins, Bernard se trouve, à juste titre, hissé sur le piédestal des personnages historiques transformés en symboles. Il est téméraire de le regarder en homme et, bien qu'il l'ait voulu lui-même, il est pénible de le traiter en objet de recherche critique. Nous ne pouvons pas le faire sans froisser des susceptibilités ancrées dans le subconscient. Nous n'avons qu'une excuse : nous aimons Claude Bernard et nous le préférons à sa statue.

"La Bible de ceux qui ne veulent pas de Bible"

Été 1865 : 1' Introduction à l'étude de la médecine expérimentale de Claude Bernard sort des presses². Sans doute, ce fut un événement dans la vie culturelle française.

1865, un bon millésime pour les œuvres littéraires et artistiques. Tolstoï peint une fresque historique grandiose, Guerre et Paix, qui est à la fois une épopée du peuple russe et des soldats français et un modèle parfait du roman psychologique et sociologique. Les chefs-d'œuvre de cette année annoncent des modalités nouvelles, beaucoup plus qu'ils ne parachèvent des vœux anciens. Karl Marx rédige le Capital et, s'il est attentif à la leçon du passé, son esprit est tendu vers l'avenir. Jules Verne publie De la Terre à la Lune qui préfigure

1. CANGUILHEM, "La constitution de la physiologie comme science" (1962), p. 25.

2. Le 21 août 1865, Claude Bernard présente à l'Académie des Sciences un exemplaire de son Introduction.

les conquêtes de l'espace et Lewis Carroll, dans son Alice au pays des merveilles, donne libre cours à une logique fantasque dont la bizarrerie apparente conquerra même les mathématiques contemporaines. Taine publie sa Philosophie de l'Art. Dans l'histoire de la peinture, l'année 1865 est celle du "scandale Manet", c'est-à-dire de l'exposition de la beauté provocante d'Olympia dans le Salon.

Pour la France, c'est une période de prospérité économique et d'optimisme politique. Certes, en Allemagne, Bismarck forge déjà une armée dont la puissance aurait dû inquiéter ses voisins, mais le public français s'intéresse beaucoup plus au triste sort des Polonais, aux événements d'Italie, à l'aventure de Maximilien au Mexique et à la guerre de Sécession. C'est l'année de la capitulation d'Appomattox et de l'assassinat de Lincoln. Le choléra apparaît de nouveau en Europe. L'expansion coloniale française se poursuit ; d'importantes entreprises bancaires et commerciales sont créées ; la colère gronde dans la classe ouvrière. La Première Internationale, fondée en 1864, donne une orientation nouvelle à la lutte des travailleurs.

Dans le domaine de la science, les principales découvertes de l'année 1865 frappent par leur originalité. Du reste, cette originalité est telle qu'elles émerveillent seulement l'historien actuel. A l'époque, leur portée ne peut être comprise et elles passent inaperçues ou, du moins, sont sous-estimées. Quatre exemples suffiront : les lois de l'hérédité de Mendel, le concept d'entropie de Clausius, la preuve de la transmissibilité de la tuberculose par Villemin et la formule du benzène, ce célèbre hexagone entrevu dans un rêve par Kekulé.

Claude Bernard est formel : son oeuvre de méthodologie est peut-être un aboutissement de son aventure personnelle mais, au niveau historique, c'est un fondement et non pas un couronnement. L'illustre physiologiste est convaincu d'ouvrir une voie et non pas d'atteindre un sommet.

Selon une notice nécrologique, rédigée par Paul Bert, le lendemain de la mort de Bernard, la parution de l'Introduction "frappa d'étonne-

ment et d'admiration les esprits cultivés. Les physiologistes y trouvèrent avec bonheur, réduites en formules précises, ordonnées avec un art merveilleux, éclairées par des exemples qui étaient eux-mêmes comme autant d'expériences intellectuelles, les règles de la méthode expérimentale, surveillant, saisissant, maîtrisant. malgré ses efforts, le Protée organique aux métamorphoses trompeuses. Ceux que ne préoccupaient pas surtout les difficultés professionnelles furent frappés de la grandeur des problèmes étudiés, de la clarté de leur exposition, de l'aisance et de la bonne foi avec laquelle ils étaient résolus ou démontrés insolubles¹".

Lors d'une réunion solennelle à la Sorbonne, en février 1879, ce même disciple présenta avec un profond respect et avec une compétence hors pair les travaux de Claude Bernard. A nouveau, il rappela que la publication de l'Introduction "fut une révélation : les hommes de science, les spécialistes eux-mêmes furent frappés d'étonnement et d'admiration, et l'opinion publique s'émut : trois ans après, Claude Bernard entra à l'Académie française. C'est que, pour la première fois, étaient tracées, et tracées de main de maître, les règles de la méthode expérimentale, appliquées aux recherches exécutées sur les êtres vivants²".

Pour se faire une idée plus précise de l'influence immédiate de l'Introduction, il faudrait parcourir les revues, les journaux et les livres des années 1865-1868 et y chercher les échos de l'ouvrage de Bernard. Nous avons effectué quelques sondages, qui nous suggèrent cette conclusion curieuse : signalée, répertoriée et analysée par la presse d'orientation littéraire et philosophique, mentionnée avec sympathie par quelques grands quotidiens et citée avec une modération certaine par la presse médicale, l'Introduction est pratiquement ignorée dans les colonnes des revues scientifiques. A cet égard, le silence

1. BERT, "Claude Bernard" (1878).

2. BERT, "Les travaux de Claude Bernard", dans L'Oeuvre de Claude Bernard (1881), p. 78.

des revues spécialisées de physiologie et de biologie nous paraît particulièrement significatif. N'oublions pas que Claude Bernard atteignait alors le faite de sa gloire et que chacune de ses expériences et de ses leçons était fidèlement relatée dans de nombreuses revues en France et à l'étranger. La discrétion qui, dans les écrits et les revues des spécialistes, entoure la parution de l'Introduction est due au sujet de cet ouvrage et non pas à la personnalité de son auteur. La réflexion sur la méthode en physiologie n'était pas ressentie comme faisant partie de la physiologie elle-même. Aux yeux de ses collègues, Claude Bernard sortait du champ de la science.

Les premiers comptes rendus critiques de l'Introduction furent publiés par Paul Janet, par Elme-Marie Caro et par Félix Ravaisson, tous philosophes professionnels.

Selon Janet, "ce qui caractérise la science, c'est la méthode", mais en même temps, d'après lui, l'étude de cette méthode est une entreprise qui fait partie de la logique, donc de la philosophie. Cet auteur désigne l'ouvrage de Claude Bernard comme "une sorte de manuel de logique physiologique". Rappelons que Paul Janet (1823-1899) avait une certaine expérience de la psycho-physiologie et une connaissance directe du travail expérimental de Claude Bernard. Ce qui lui fit admettre que la méthodologie des sciences, tout en appartenant en propre aux philosophes, ne peut être bien faite que par des scientifiques. L'intérêt de l'Introduction de Bernard, écrit Janet, "est dans ce sentiment précis et vivant de la réalité, qui ne se rencontrera jamais dans les traités de pure logique. Celui qui manie l'instrument peut mieux que personne nous en faire connaître les avantages et les inconvénients : seul, il sait les difficultés qu'il rencontre et les moyens de les éluder, ou, ce qui vaut mieux encore, de les tourner à son profit. Sans une connaissance exacte et précise des sciences, la théorie des méthodes se perdra toujours dans de vagues et arides généralités. Sans doute, lorsqu'il s'agit de la théorie abstraite de l'induction ou de la déduction, la philosophie est sur son propre terrain, et elle seule peut accomplir cette oeuvre difficile : mais lorsque,

passant du sujet à l'objet, elle cherche à quelles règles ces procédés doivent obéir ... la philosophie ne peut plus alors se peçonner du concours des sciences, et, sur ce terrain pratique, les savants seront nécessairement les meilleurs logiciens¹". Après ce coup de chapeau, Janet défend Bacon contre Bernard. Il attache une très grande importance à cette discussion, car il pressent que "l'esprit philosophique est en jeu" et que l'attitude bernardienne risque de transformer le philosophe en une mouche du coche à peu près inutile.

Le compte rendu d'Elme-Marie Caro (1826-1887) se place exclusivement sur le terrain de la métaphysique. D'ailleurs, l'auteur ne cache pas ses véritables intentions : découvrir l'attitude de Claude Bernard à l'égard de la philosophie et montrer que, malgré les apparences, ce savant ne discrédite pas la métaphysique. De son propre aveu, Caro, à la lecture de l'Introduction de Bernard, "recherche uniquement s'il y a quelque conciliation possible entre la science positive et la philosophie". Tout en reconnaissant qu'il s'agit d'une "oeuvre qui au premier abord et au coup d'oeil superficiel paraît appartenir à l'école positiviste par ses tendances, par son esprit général, par certaines formules", Caro décortique à sa manière la notion bernardienne d'hypothèse ou d'idée a priori et les affirmations sur le rôle du sentiment dans la recherche de la vérité, tout cela pour y découvrir une philosophie platonicienne. Certes, Bernard eut soin de dire en termes exprès que ces idées a priori ne le sont point au sens métaphysique et que les hypothèses ne sont pas, à proprement parler, innées, mais - affirme Caro - "ce qui nous importe plus que l'innéité de ces idées, c'est l'innéité de la faculté qui les produit..." En somme, le "sentiment" bernardien est pour Caro une sorte de prescience intuitive de la réalité empirique. D'après lui, Bernard partagerait avec Goethe l'opinion que l'esprit est "capable de ravir par une conception heureuse les secrets enfouis au coeur de la nature, d'interpréter par anticipation,

1. JANET, "La méthode expérimentale et la physiologie" (1866), p. 910.

avant l'expérience, les grandes lois qu'elle nous dérobe sous la trame mêlée des phénomènes". Il s'ensuit que la raison de l'homme a été disposée pour concevoir l'ordre de la nature, de telle sorte qu'elle en porte, au fond d'elle-même, comme une image anticipée dont l'expérience fera revivre les vestiges obscurs¹. Quel malentendu !

Pour transformer Claude Bernard en métaphysicien d'obédience idéaliste, Caro doit oublier le caractère dialectique du schéma bernardien du raisonnement expérimental, ce processus intellectuel qui se trouve constamment suspendu entre deux faits, l'observation et l'expérimentation. Il doit également oublier que Bernard accorde à toutes les théories un caractère provisoire². En outre, Caro prend "le mot expérience dans le sens que les savants donnent au mot fait"³.

Pour Félix Ravaisson (1813-1900), l'Introduction de Claude Bernard est un ouvrage "qui intéresse éminemment la philosophie générale". Ravaisson n'hésite donc pas à lui consacrer tout un chapitre de son rapport officiel sur la philosophie en France au XIX^e siècle. Par une interprétation aussi habile qu'injustifiée, Bernard est placé dans le camp des métaphysiciens idéalistes dont Ravaisson se réclame être le porte-drapeau⁴.

Ainsi, dès le début, la réflexion bernardienne sur la méthode de la recherche scientifique se trouva-t-elle annexée par les philosophes. Dans les exemples que nous venons de citer, cette annexion a l'air d'un réflexe de défense.

D'autres philosophes catholiques s'émeuvent et signalent le danger de l'ouvrage de Bernard pour les sentiments religieux. "La question n'est plus - s'exclame Etienne Vacherot (1809-1897) - entre la science et la métaphysique, elle est entre la science et la conscience, entre la science et la morale"⁵. Certes, Bernard rend service aux philosophes

1. CARO, "La métaphysique et les sciences positives" (1866), p.424-430 et en particulier 434-435.

2. Voir la réfutation de l'analyse de Caro chez VIRTANEN, Claude Bernard and his place in the history of ideas (1960), p. 67.

3. Remarque critique de Bernard lui-même. Voir Principes (1947), p. 44.

4. RAVAISSON, La philosophie en France au XIX^e siècle (1863), p. 120-128. Pour un examen critique du procédé de Ravaisson, voir VIRTANEN, Op. cit., p. 67-71.

5. VACHEROT, "La science et la conscience" (1869), p. 56.

bien pensants quand il parle de "l'idée directrice de l'évolution vitale", mais Vacherot attire l'attention sur les méfaits moraux de la notion de déterminisme absolu.

Monseigneur Jean-Joseph Marchal (1822-1892) exprime publiquement sa crainte que Caro et Ravaisson, en interprétant à leur façon l'Introduction de Bernard et en lui accordant leur bénédiction sur le plan doctrinal, ne fassent une grosse erreur non pas de philosophie mais de tactique. Pour ce prélat, l'ouvrage de Bernard est un cheval de Troie. La philosophie du professeur du Collège de France lui paraît d'autant plus subversive qu'elle jouit, aux yeux du public, du prestige que lui confère l'oeuvre purement scientifique de Claude Bernard. Ayant pris connaissance du compte rendu de Caro, Marchal se réjouit de ce "que le plus éminent physiologiste de nos jours n'a pas voulu asservir sa pensée à la jalouse orthodoxie d'une école (école positiviste)"; mais il se demande alors : "Est-ce assez que M. Claude Bernard ne soit point positiviste ?" Après une lecture attentive de l'Introduction, Marchal "reste persuadé que les théories de M. Claude Bernard sur la science et la méthode sont confuses et contradictoires, que si l'éminent professeur les appuie sur des principes qui ne permettent pas de voir en lui un adversaire des doctrines spiritualistes, il les développe dans le sens le plus dangereux, et qu'il aboutit logiquement à la négation ou tout au moins à l'oubli de toute cause, de toute activité distincte de la matière, et par conséquent au matérialisme¹". Marchal se livre à une critique serrée de l'ouvrage de Bernard, mais exclusivement du point de vue de la "saine philosophie et de la religion". Ses déductions nous paraissent souvent très judicieuses, à condition de ne tenir compte ni de l'intérêt scientifique, ni de l'importance philosophique de l'Introduction, mais de considérer uniquement son influence possible sur la foi². Tout le problème est là :

1. MARCHAL, "La méthode expérimentale et son application à la science de la médecine" (1868), p. 898.

2. Cet article de Marchal est si peu connu que nous ne l'avons vu cité dans aucune étude sur Bernard. Et pourtant il anticipe les principales thèses d'un Mauriac et détruit d'avance l'interprétation "tomiste" de la pensée bernardienne par le P. Sertillanges.

une oeuvre éminemment scientifique, ou du moins conçue comme telle par son auteur, se voit jugée par ses prolongements sur le plan religieux, totalement étranger aux préoccupations de Bernard. Rappelons la conclusion de Marchal : "Quoi qu'il en soit des convictions intimes de M. Claude Bernard, ce dont il ne m'appartient pas de juger, il place la science sur une pente glissante et dangereuse, sur laquelle lui-même ne parvient pas à se tenir ferme, et où des esprits moins fortement trempés descendront infailliblement jusqu'aux conséquences les plus extrêmes et les plus subversives de l'ordre moral et de l'ordre scientifique. Il y a là un danger grave pour la science et pour la religion¹."

On croit rêver. Dans le compte rendu d'un livre récent sur Claude Bernard, Canguilhem écrit qu'il ne veut pas décider "si c'est faire à Cl. Bernard trop ou trop peu d'honneur que de l'aborder d'abord sur le terrain philosophique", mais, remarque-t-il pertinemment, "nous sommes à peu près sûr que c'est le manquer²". Nous partageons cette opinion. Il n'était pas dans nos intentions de discuter ici des idées philosophiques de Claude Bernard et encore moins de son attitude à l'égard de la religion. Nous avons seulement voulu montrer l'orientation et la teneur des premières réactions publiques à la parution de l'Introduction et cela justement pour souligner à quel point elles furent inadéquates.

Quant un Bert ou un Letourneau prend la plume pour défendre l'Introduction, il se situe, bien entendu, dans le camp des "libres penseurs", à l'opposé d'un Caro ou d'un Ravaisson, mais ils restent sur le même champ de bataille. Le faux pli était pris et se perpétue encore aujourd'hui, trop souvent, dans les didascalies scolaires et dans les commentaires à l'usage de la classe de philosophie. A coup sûr, c'est manquer ce qu'il y a de plus profond, d'original et de révolutionnaire dans l'enseignement méthodologique de Claude Bernard.

1. MARCHAL, Op. cit., p. 929.

2. Voir Revue d'Histoire des Sciences, t. 13, 1960, p. 357.

A notre connaissance, avant la mort de Bernard, aucun grand physiologiste français ou étranger ne se hasarda à louer ou à critiquer, par écrit, les idées et les exemples exposés dans l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. En Allemagne, un Ludwig, un Helmholtz ignorent ou feignent d'ignorer ce livre. En Angleterre, Sir Michael Foster (1836-1907), le plus brillant et le plus érudit des physiologistes britanniques de la seconde moitié du XIX^e siècle, ne consultera cet ouvrage que très tardivement, au moment où il doit préparer une biographie de Bernard. La presse médicale anglaise et américaine accorde immédiatement son attention à la partie la plus douteuse de l'Introduction, à savoir l'opinion de Bernard sur la valeur des statistiques en médecine¹, en se souciant peu du reste de ce livre.

Dans les premières années qui suivirent la parution de l'Introduction, un seul homme de laboratoire célèbre en fit des éloges : Pasteur. En effet, il écrivit :

"L'ouvrage qu'il [Bernard] vient de publier, Introduction à l'étude de la Médecine expérimentale, exigerait un long commentaire pour être présenté au lecteur avec tout le respect que mérite ce beau travail, monument élevé à l'honneur de la méthode qui a constitué les sciences physiques et chimiques depuis Galilée et Newton, et que M. Bernard s'efforce d'introduire dans la Physiologie et dans la Pathologie. On n'a rien écrit de plus lumineux, de plus complet, de plus profond sur les vrais principes de l'art si difficile de l'expérimentation. Ce livre est à peine connu, parce qu'il est à une hauteur où peu de personnes peuvent atteindre aujourd'hui. L'influence qu'il exercera sur les sciences médicales, sur leur enseignement, leurs progrès, leur langage même, sera immense ; on ne saurait le préciser dès-à-présent, mais la lecture de ce livre laisse une impression si forte

1. Article anonyme, "Claude Bernard's views on statistics in medicine", Brit. Med. Journal, n° du 16 déc. 1865, p. 638 (reproduit dans Amer. Journ. Med. Sci., t. 51, 1866, p. 135).

que l'on ne peut s'empêcher de penser qu'un esprit nouveau va bientôt animer ces belles études¹."

L'admiration de Pasteur est sans réserves, son jugement sur l'influence future de l'Introduction est vraiment prophétique. Toutefois, cela ne doit pas nous empêcher de remarquer que ce texte ne fait pas partie d'un véritable compte rendu analytique. Pasteur s'excuse de ne pas donner le "long commentaire" que, à son avis, mériterait l'ouvrage de Bernard. Il déplore le fait que "ce livre est à peine connu". Le passage que nous venons de citer n'est qu'un paragraphe d'une appréciation générale sur l'oeuvre de Claude Bernard, publiée dans Le Moniteur universel, journal officiel de l'Empire, et rédigée dans un style qui s'adresse au public cultivé et non pas à la communauté scientifique².

L'édition originale de l'Introduction fut épuisée en 1871. Bernard ne jugea pas utile de remanier le texte ou d'ajouter des considérations nouvelles. L'éditeur Baillière réimprima donc ce livre sans aucun changement. Le tirage de ces deux premières impressions de l'Introduction, les seules qui eurent lieu du vivant de Bernard, n'est pas connu mais tout porte à croire qu'il était assez faible. Les tirages importants commencent avec l'édition de 1898 par la maison éditrice Delagrave. La publication séparée de la première partie du livre, faite parallèlement à l'édition intégrale de 1898, indique que les principaux consommateurs n'étaient guère des scientifiques.

Contrairement à ce qui s'est passé avec plusieurs autres livres de Claude Bernard, l'Introduction fut, dans un premier temps, peu traduite en langues étrangères. En fait, au cours du XIX^e siècle, il n'y eut que la traduction russe, préparée par N. Strakhov déjà en 1866. La première édition anglaise date de 1927, et l'espagnole, de 1936. Il est curieux et symptomatique que la première traduction en langue alle-

1. PASTEUR, "Claude Bernard. Idée de l'importance de ses travaux..." (1866).

2. A vrai dire, l'article de Pasteur fut écrit pour aider Bernard, malade à Saint-Julien, à surmonter une crise de dépression. Il s'adressait donc, d'une certaine manière, à Claude Bernard lui-même.

mande ait vu le jour seulement en 1961.

Aujourd'hui, l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale est le plus lu et le plus cité de tous les ouvrages de Bernard¹. Mais il s'agit-là d'un succès posthume qui date en France du début de ce siècle et dans le monde à peu près des années 1930.

Depuis un brillant discours de Bergson, il est classique de comparer l'Introduction de Bernard au Discours de la méthode de Descartes. Bariéty a rappelé encore récemment que l'Introduction "compte parmi les écrits philosophiques, littéraires et scientifiques les plus remarquables du XIX^e siècle. A deux cents ans d'intervalle, ce bréviaire du rationalisme et du déterminisme fait en quelque sorte écho au fameux discours de Descartes". Etant "le canon qui n'a cessé de régir la recherche médicale moderne", l'Introduction apparaît, aux yeux de cet illustre médecin, "moins un essai de justification ou d'explication personnelle qu'une charte qui s'impose d'elle-même à tous ceux qui s'efforcent d'édifier la science de la vie"². C'est là juste le contraire de ce que pensent de nombreux auteurs anglo-américains et allemands, qui voient dans l'Introduction l'explication passionnante d'une aventure personnelle mais aux yeux desquels la valeur en tant que codification des règles de la recherche paraît minime.

Pour René Leclercq, le livre de Claude Bernard est "la Bible de la méthode expérimentale" ou encore, très improprement, "la Bible du siècle"³.

C'est Jean Rostand qui, avec son brio inégalable, exprime cette

1. Malheureusement, le plus souvent on connaît et on utilise l'une de ces nombreuses éditions à usage scolaire qui contiennent seulement la première partie de l'ouvrage, habituellement accompagnée de notes explicatives. A notre avis, la meilleure présentation de cette première partie de l'Introduction se trouve dans une édition récente de la collection "Les petits classiques Bordas" due à J.-M. FATAUD (1966). Parmi les éditions intégrales, rappelons celle de Garnier-Flammarion qui comporte une préface de F. DAGOGNET (1966).

2. BARIÉTY, "Les cent ans d'un grand livre ..." (1966), p. 11.

3. LECLERCQ, Histoire et avenir de la méthode expérimentale (1960), p. 85 et 87.

comparaison d'une manière à la fois forte et élégante : "De l'Introduction, aucune ligne ou presque n'a vieilli, car nous avons encore, en nous et devant nous, les mêmes adversaires que visait Claude Bernard. Bible de ceux qui n'ont pas de Bible, elle a contribué à affermir et à affiner notre conscience scientifique, à constituer ce qu'on pourrait appeler notre 'surmoi' intellectuel, car ceux-là mêmes qui ne l'ont point lue en ont reçu indirectement l'empreinte¹." Ciseleur de ses phrases, Rostand donne, dans sa dernière publication, une tournure nouvelle, plus nuancée, à la comparaison entre la profession de foi bernardienne et les Saintes Ecritures : l'Introduction, écrit-il, "ce livre immortel, bréviaire de la probité scientifique, Bible de ceux qui ne veulent pas de Bible ...²"

Nous voilà en plein dans la vieille controverse. Le rôle du défenseur de la Révélation est joué par Pierre Mauriac (1882-1963). Mais si, au siècle dernier, Marchal condamnait l'Introduction ouvertement et nettement au nom de la religion, Mauriac cache son jeu et, d'une manière qui se veut plus subtile, attaque Bernard au nom de la science elle-même. Tout d'abord, il feint d'être surpris par la fortune que connut l'Introduction au XX^e siècle. Ce livre est devenu, dit-il, "le code de la recherche ... On en fit une sorte de bréviaire dont pour un peu on imposerait la lecture à tous les prêtres du laboratoire". Mauriac "ne serait pas étonné qu'un jour on déchantât", car le livre ne lui paraît pas mériter sa renommée. "L'enthousiasme d'une première lecture est vite épuisé, et quatre-vingts ans ont suffi à rendre le livre assez poussiéreux... Ce n'est pas le style plat, tout en grisaille qui peut redonner des couleurs à cette oeuvre fanée, non plus que les répétitions de texte et de pensée qui accablent le lecteur de bonne volonté³." Si Mauriac est accablé par la lecture de l'Introduction, c'est parce que, précisément, il n'est pas un "lecteur de bonne volonté".

1. ROSTAND, Hommes d'autrefois et d'aujourd'hui (1966), p. 85.

2. ROSTAND, Le courrier d'un biologiste (1970), p. 156.

3. MAURIAC, Claude Bernard (1954), p. 108-109.

Conceptualisation d'une aventure personnelle

Puisque l'enthousiasme des discours officiels, des notices nécrologiques, des biographies complaisantes et des écrits commémoratifs peut être suspecté de partialité, nous répondrons à Mauriac par le jugement serein de Max Black, professeur à l'Université Cornell et auteur d'un essai sur les problèmes de l'analyse de la méthode scientifique. Pour Black, l'Introduction "est un classique de la philosophie des sciences qui mérite d'être mieux connu dans les pays de langue anglaise. Son titre pourrait abuser les lecteurs en leur faisant croire à un traité technique de physiologie ; en fait, c'est un essai sur la méthode qui n'est pas indigne d'être classé avec celui de Descartes. Nous n'y trouverons pas de prétentions au système, à l'arrangement, et l'exposé exhaustif qui caractérisent les traités plus élaborés sur la méthode scientifique. Ici, tout est dit directement, simplement, sans ostentation ou fausse profondeur. Nous pouvons presque entendre la harpe jouer à l'arrière-plan. Rien n'est forcé ou inventé dans cette élégance ; chaque page est remplie de jugements et du souvenir éduqué d'un expérimentateur prodigieux. Il nous semble être en présence d'un personnage qui médite sur l'expérience de toute une vie de recherche créatrice. La réflexion d'un tel homme est digne de respect¹".

Pourquoi Black se plaint-il de ce que l'Introduction soit relativement peu connue dans les pays de langue anglaise ? C'est que, aux Etats-Unis, la situation est, en quelque sorte, l'inverse de celle qui existe en France. Les principaux lecteurs américains de l'Introduction sont des chercheurs et non pas des philosophes. Professeur de philosophie, Black s'est rendu compte que ses collègues connaissent bien le titre de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale mais en ignorent le contenu.

Dans les ouvrages anglo-américains ou allemands consacrés à la métho-

1. BLACK, Problems of analysis (1954), p. 14-15.

dologie des sciences, de Peirce, Ostwald, Campbell et Schlick à Beveridge, Popper, Hanson, Ducasse, Madden et Kockelmans, l'apport de Claude Bernard est traité comme quantité négligeable ou tout simplement oublié. S'agit-il de mépris ou d'ignorance ? Quoi qu'il en soit, cette même attitude, nous la retrouvons dans de nombreux ouvrages non français sur la philosophie de la médecine ou sur les règles de la pensée en médecine (citons à titre d'exemple Kneucker et Curtius). Cependant, la méthodologie de Bernard jouit d'un grand prestige dans les publications épistémologiques slaves et, également, dans la plupart des ouvrages rédigés par des historiens de la médecine professionnels (Garrison, Diepgen, Roths Schuh, Premuda et autres).

Dans une mise au point sur l'état actuel des connaissances concernant l'histoire des théories sur la méthode scientifique, Laurens Laudan accorde à l'Introduction de Bernard seulement quelques lignes. D'après Laudan, Bernard "considérerait comme étant sa grande découverte méthodologique le rôle indispensable que jouent les idées préconçues en dirigeant la recherche scientifique. Cette notion ne fut pas découverte par Bernard mais sa discussion sur ce point possède à la fois le charme et l'efficacité des exemples scientifiques qui en ont fait un classique de l'histoire de la méthodologie¹". Ainsi Laudan se fait l'écho d'une opinion aujourd'hui assez courante chez les épistémologues, à savoir que l'originalité de l'Introduction à l'étude de la médecine réside surtout, sinon exclusivement, dans les exemples invoqués. Les conclusions générales de Bernard ne seraient, somme toute, que des banalités, exprimées joliment mais sans système et sans précision logique.

Pour bien comprendre les opinions des spécialistes de la philosophie et de l'histoire des sciences, il faudrait examiner le problème des "précurseurs" de Claude Bernard. En vérité, il s'agit là de deux problèmes essentiellement différents qui, malheureusement, sont trop

1. LAUDAN, "Theories of scientific method from Plato to Mach" (1968) p. 33-34.

2. Citons l'exemple d'un logicien moderne qui rejette l'oeuvre méthodologique de Bernard comme "typical of the psychologizing tendency of French writers" : WRIGHT, The logical problem of induction (1941), p. 199.

souvent confondus. Une question se pose : quelle est l'originalité de l'oeuvre méthodologique de Bernard dans le cadre de l'histoire générale des idées ? Il convient aussi de se demander : quel est l'apport que Bernard ressentait comme original dans la réalisation de l'Introduction ? La réponse est, dans un cas, toute l'histoire d'un problème, voire d'une discipline ; dans l'autre cas, elle est l'histoire d'un homme.

On voit combien, dans les deux cas, l'entreprise est délicate et complexe. Il est aussi difficile de tracer un historique vraiment satisfaisant de la méthode expérimentale¹ que de reconstituer la genèse de l'Introduction².

1. Aucun des historiques figurant dans les ouvrages sur ce sujet dont nous avons pris connaissance, n'est à la fois critique et suffisamment exhaustif. Voir LIN (1931), BLAKE et coll. (1960), LECLERCQ (1960) et FOWLER (1962). Une bibliographie détaillée se trouve chez LAUDAN (1968). Comme "précurseurs" de Bernard, on cite habituellement ZIMMERMANN (1763, trad. française 1774), SENEBIER (1775), HERSCHEL (1830), BOUILLAUD (1831 et 1836), COMTE (1836), WHEWELL (1840 et 1860) et CHEVREUL (1856). Ce problème des précurseurs fut déjà soulevé par JANET dans son compte rendu de l'Introduction. Pour la dette envers Comte, voir les études de PILLON, de VIRTANEN et de CANGUILHEM. Les mérites de Jean Senebier sont soulignés par PILET (1963). Canguilhem rappelle le sujet du concours, en 1831, pour une chaire de physiologie à Paris, mentionne la 40^e leçon du Cours de philosophie positive de Comte et évoque les thèses méthodologiques de Chevreul, tout cela pour montrer "à quel point la première partie de cette Introduction tient à son époque par les problèmes qu'elle examine, par les intentions de critique et de polémique qu'elle accomplit, par les modèles méthodologiques qu'elle accepte ou qu'elle refuse". Mais si, pour Canguilhem, les problèmes de cet ouvrage reflètent l'époque de sa rédaction, cela ne fait que mettre mieux en évidence l'originalité profonde de l'Introduction. "Il faut la lire à côté d'autres textes contemporains ou à peine antérieur pour qu'apparaisse pleinement sa différence surprenante" (CANGUILHEM, "Théorie et technique ...", 1967, p. 30-31). Ajoutons pour notre part qu'il serait peut-être utile de prendre en considération également les livres de LAMBERT (1827) et de BUCHEZ (1838).

2. Des matériaux relatifs à la genèse de l'Introduction se trouvent en particulier dans les Ms. 3, 11 et 24. Voir nos remarques dans BERNARD, Cahier de notes (éd. GRMEK, 1965). La meilleure étude récente sur ce sujet est celle de HALPERN, "Concepts philosophiques de Claude Bernard d'après l'Introduction..." (1966), p. 97-102. On doit des considérations très pertinentes à CANGUILHEM, "Théorie et technique de l'expérimentation chez Claude Bernard" (1967), p. 23-32.

En nous réservant une autre occasion pour la publication d'analyses détaillées, nous nous contenterons ici de quelques remarques. Tout d'abord, rappelons cette profession de modestie que Bernard tint à faire dans l'introduction de son Introduction : "Les idées que nous allons exposer ici n'ont certainement rien de nouveau ; la méthode expérimentale et l'expérimentation sont depuis longtemps introduites dans les sciences physico-chimiques qui leur doivent tout leur éclat. A diverses époques, des hommes éminents ont traité les questions de méthode dans les sciences ... Notre unique but est et a toujours été de contribuer à faire pénétrer les principes bien connus de la méthode expérimentale dans les sciences médicales¹." Ce n'est pas de la fausse modestie. Bernard n'a pas hésité à se proclamer le fondateur de la médecine expérimentale², mais il n'a jamais songé à s'arroger le titre d'inventeur (ni même celui de fondateur ou de législateur) de la méthode expérimentale. Malgré toutes les critiques qu'on a pu formuler à l'égard des thèses bernardiennes en se plaçant successivement aux points de vue de l'histoire, de l'heuristique et de la logique formelle, le fait demeure que l'Introduction offre à la méthodologie scientifique plus que ce que Bernard tenait à promettre.

En vérité, le succès de l'Introduction dépasse largement l'ambition initiale de l'auteur. Bernard ne rédige pas l'Introduction comme un code des règles méthodologiques mais comme la confession du chercheur qui se penche sur son passé et s'interroge sur les raisons de sa réussite. Entraîné par le plaisir d'une telle auto-analyse, Bernard écrit un livre à la place de ce qui, initialement, ne devait être qu'un petit

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 9-10.

2. "C'est moi qui fonde la médecine expérimentale dans son vrai sens scientifique ; voilà ma prétention" (BERNARD, Principes ..., 1947, p. 104). Pour la justification historique et épistémologique de cette prétention, voir CANGUILHEM, L'idée de la médecine expérimentale selon Claude Bernard (1965), p. 13-22. Dans cette conférence, donnée au Palais de la Découverte à Paris pour commémorer le centenaire de la publication de l'Introduction, l'auteur montre que l'ouvrage de Bernard "est un livre plein de sens actuel" et que "la voie signalée par Cl. Bernard est encore aujourd'hui progressive" (p. 6).

chapitre préliminaire de l'ouvrage Principes de médecine expérimentale.

Contrairement à ce qu'on se plaît à affirmer sur les "précurseurs" de Claude Bernard en tant que théoricien de la méthode expérimentale et sur les influences qu'on subodore dans l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, nous sommes plutôt surpris par l'absence de tout ascendant direct. Sans nul doute, Bernard participe à ce savoir diffus que se partagent les hommes cultivés de son temps par le biais des conversations, des discussions académiques et des lectures inévitables des revues et de certains livres. Toutefois, il ignore les meilleurs ouvrages sur la méthodologie scientifique et sur la logique de la découverte (notamment les livres de J.F.W. Herschel et de W. Whewell). Il n'a pas lu l'essai de Senebier. Les livres de Bouillaud et de Buchez ont dû l'agacer beaucoup plus que l'inspirer. Certes, Claude Bernard cite l'ouvrage de Zimmermann et connaît, plus par un dialogue amical que par la lecture, les opinions de Chevreul. Ne nous laissons pas abuser par le titre de la traduction française du traité de Zimmermann : l'expérience y signifie Erfahrung et non Versuch. Le médecin suisse étudie l'observation clinique et l'expérience médicale au sens large, en négligeant tout à fait l'expérimentation au sens bernardien. Les divergences idéologiques entre Bernard et Chevreul nous paraissent plus importantes que leurs concordances. En bref, Bernard cite Zimmermann et Chevreul, comme il mentionne Descartes, Pascal, Bacon ou Goethe, pour leur faire honneur et pour sacrifier à une certaine tradition littéraire; mais, au fond, tous ces personnages et toutes leurs opinions (à la seule exception de Bacon qui sert de bouc émissaire) ne l'intéressent guère et ne l'instruisent point. Claude Bernard raconte sa propre aventure, cette course "à travers champs" dont la hardiesse l'impressionne après coup.

Dans son éloge de Magendie, Bernard fait la remarque suivante : "Quand on veut juger l'influence qu'un homme a eue sur ses contemporains, ce n'est point à la fin de sa carrière qu'il faut le considérer, lorsque tout le monde pense comme lui ; c'est au contraire à son début qu'il faut le voir, quand il pense autrement que les autres¹". Précepte qui

1. BERNARD, Fr. Magendie (1856), p. 3.

nous paraît encore plus valable dans le cas de Bernard lui-même que dans celui de Magendie.

Jeune homme, se croyant doué pour la poésie et converti en physiologiste par suite d'un choix perspicace de son professeur Magendie, à quelle source Bernard abreuve-t-il sa soif intellectuelle, à quelles règles obéit-il dans ses études, dans ses investigations ? A l'école, on lui a appris la "bonne philosophie", les classiques, la logique d'Aristote et la clarté trompeusement rassurante du raisonnement cartésien ; ses prémices littéraires montrent un penchant pour le romantisme. Il échappe de justesse à la "philosophie de la nature", et aux aberrations de la spéculation romantique, mais Goethe sera toujours l'un de ses écrivains préférés. Amateur de théâtre et des salons de peinture, il préfère le romantique, le merveilleux et l'insolite au classique, à l'académisme et à la rigueur de la composition. Toutefois, ce goût pour le romantisme est très mesuré. L'un des traits fondamentaux de son caractère, c'est précisément la recherche de la juste mesure, la réconciliation des tendances opposées. En médecine clinique, son maître est Rayer, en sciences, Magendie. Ils lui enseignent la méfiance, le doute, le mépris des doctrines et le respect des faits. Magendie lui apprend à expérimenter, à poser des questions à la nature en réalisant des vivisections d'animaux. Quelle dure école, quand on songe que le disciple avait l'esprit bouillonnant et imaginatif d'un poète et que le maître "était toujours porté par son premier mouvement vers le scepticisme" et ne cachait pas "une espèce de sentiment d'horreur" à l'égard de toute théorie ! Auprès de Magendie, Bernard apprend, à vrai dire, non pas la méthode expérimentale, mais la technique d'expérimentation. Le commerce avec les chimistes, tels Pelouze et Barreswil, offre à Bernard quelques bons modèles de recherche et détermine son attitude vis-à-vis des naturalistes. En tant que physiologiste, il se définit face aux naturalistes de la même manière que les chimistes se définissent face aux minéralogistes et aux géologues.

Par son travail dans les laboratoires de Magendie et de Pelouze, Bernard se trouve en possession de moyens de recherche mais sans aucun

guide en ce qui concerne la direction et l'exploitation théorique de ses expériences. Par une pudeur compréhensible, les historiens de Bernard n'ont pas voulu insister sur un fait qui nous paraît très important : au début de sa carrière d'expérimentateur, Bernard se heurte à une série d'échecs. Il dissèque et empoisonne des animaux avec une habileté merveilleuse, il observe minutieusement ce qui se passe et le note dans ses cahiers, mais les conclusions qu'il tire sont pitoyables. Dans les deux seules publications antérieures à 1844, l'insuffisance du jeune chercheur est patente : il se trompe sur la fonction de la corde du tympan et sur le chimisme gastrique. Les échecs sont encore plus évidents quand on parcourt les notes manuscrites de cette époque : descriptions d'expériences bien faites mais n'aboutissant nulle part. La période d'apprentissage se terminera par la découverte de la glycogénèse animale. Cette découverte, Bernard l'a faite contre tous, même contre sa propre conviction. Il en tire une leçon inoubliable et, par la suite, extrêmement féconde.

"Chacun suit sa voie. Les uns sont préparés de longue main et marchent en suivant le sillon qui était tracé. Moi je suis arrivé dans le champ scientifique par des voies détournées et je me suis délivré des règles en me jetant à travers champs, ce que d'autres n'auraient peut-être pas osé faire. Mais je crois qu'en physiologie cela n'a pas été mauvais, parce que cela m'a conduit à des vues nouvelles¹."

Dans cette remarque sur ses agissements de jeunesse, Bernard se montre, certes, fier d'avoir trouvé la force et le courage de se débarrasser de certaines règles², mais il comprend combien ce procédé est risqué et peu recommandable. Courir ainsi "le champ physiologique en tous sens à travers champs, afin d'explorer l'inconnu"³ n'est permis qu'à deux conditions : il faut avoir du génie et il faut que ce champ

1. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 128-129.

2. D'après Canguilhem, il s'agirait dans ce cas "des règles de l'investigation propre aux physiciens d'obédience mathématicienne". (CANGUILHEM, "Théorie et technique de l'expérimentation ...", 1967, p. 24).

3. BERNARD, Op. cit., p. 128.

ne soit pas celui d'une discipline constituée. Si "cela n'a pas été mauvais", c'est uniquement parce que, à cette époque, la physiologie en tant que science autonome, au sens où Bernard l'entend, n'existait pas encore.

Dans ses notes pour le cours au Collège de France, qui aurait dû avoir lieu l'année même de la parution de l'Introduction¹, Bernard annonce une "ère nouvelle dans mon enseignement" et la justifie ainsi;

"Professeur depuis 20 ans. Il y a 20 ans, en montant dans cette chaire, j'ai dit : la science que je suis chargé d'enseigner n'existe pas ; il faut la préparer aux générations futures en fondant la physiologie qui doit lui servir de base. C'est pourquoi j'ai tourné mes études vers la physiologie. Aujourd'hui, cette science physiologique a fait des progrès si considérables que je puis, aujourd'hui, inaugurer une nouvelle ère dans mon enseignement et vous dire : la science médicale fondée sur la physiologie que je n'apercevais pas il y a 20 ans, je commence aujourd'hui à la voir poindre à l'horizon. Dès lors je veux entreprendre non de vous donner une médecine scientifique faite, ce qui serait absurde, mais de vous donner quelques jalons qui doivent tracer nettement les délinéaments de cette science médicale telle que je la comprends sous le nom de médecine expérimentale. Tel sera l'objet de mon enseignement pendant tout le temps qu'il me sera donné de professer encore. Je n'épuiserai certainement pas mon sujet quelque longue que soit ma carrière scientifique, mais je hâterai autant qu'il sera en moi le développement de la médecine scientifique en engageant la jeunesse dans la voie scientifique nouvelle...²

Après vingt ans de recherche et d'enseignement, le savant qui, dans sa jeunesse s'est jeté dans l'inconnu éprouve le besoin de faciliter cette exploration aux jeunes des générations nouvelles. L'Introduction

1. Ce cours n'a pas eu lieu. Il a été suspendu en raison d'une maladie abdominale de Claude Bernard.

2. Ms. 1a, p. 65.

est un essai passionné d'aménager le terrain de la médecine expérimentale, d'y poser des poteaux indicateurs et des garde-fous.

La chronologie de la formation des idées bernardiennes sur la méthode expérimentale reste encore à faire¹. Sans doute, la période cruciale est la décennie 1850-1860. Le "Cahier rouge" contient les germes et le premier programme de l'Introduction. C'est dans ses leçons au Collège de France des 23, 26 et 30 décembre 1854, que Bernard aborde pour la première fois publiquement les problèmes généraux de l'investigation physiologique. Il parle de la logique de la découverte et enseigne la spécificité de l'expérimentation en physiologie².

Canguilhem attache une très grande importance au fait que ces premières leçons de méthodologie s'enchaînent aux conclusions de la thèse soutenue l'année précédente, pour le doctorat ès sciences, sur une nouvelle fonction du foie. "C'est rigoureusement - écrit-il - parce que les premières Leçons du Collège de France sont postérieures à la thèse de doctorat ès sciences que l'affirmation selon laquelle les grands expérimentateurs sont antérieurs aux préceptes de l'expérimentation³ que la revendication de non-conformisme scientifique - 'je me suis délivré des règles en me jetant à travers champs - doivent nous apparaître comme bien plus que l'usage littéraire d'aphorismes ou d'apophtegmes, mais expressément comme la généralisation réfléchie de l'enseignement tiré d'une aventure intellectuelle personnelle vécue. C'est, semble-

1. Nous espérons l'entreprendre après la publication critique de certains manuscrits inédits et après l'analyse détaillée des travaux de Bernard sur la glycogénèse. Dans la lecture des textes de Bernard, il faut être très attentif aux fluctuations dans l'acception et dans la définition de certains termes-clés ("fait", "hypothèse", "méthode", "observation", "expérience", etc.)

2. BERNARD, Leçons de physiologie expérimentale ... (1855), I, p. 9-81.

3. Cela se rapporte à la déclaration de Bernard : "Je crois que les grands expérimentateurs ont apparu avant les préceptes de l'expérimentation, de même que les grands orateurs ont précédé les traités de rhétorique" (Introduction, 1865, p. 90). Bien que cette remarque soit faite à propos de Bacon, Bernard pensait, évidemment, aussi à son propre cas.

t-il, cela seulement qui a toujours mérité le nom de méthode¹."

D'après l'illustre physiologiste et biochimiste américain Lawrence J. Henderson (1878-1942), l'Introduction de Bernard doit être lue, méditée et recommandée parce que nous y trouvons "une analyse honnête et heureuse de son propre travail par un des plus intelligents chercheurs modernes, homme de génie et grand physiologiste". L'intérêt de cette oeuvre, en tant que manuel de la méthode d'investigation, réside précisément dans le fait qu'elle n'est pas une discussion systématique sur la méthode scientifique². Pour Etienne Wolff, "l'Introduction est le plus nuancé, le plus précis des guides³".

Nous connaissons plusieurs cas où la lecture de l'Introduction fut décisive dans le choix de la carrière du lecteur. Citons le témoignage de Bernardo A. Houssay, prix Nobel, qui écrit : Le livre Introduction "peut être encore lu avec le plus grand profit et il est souhaitable qu'il soit connu par ceux qui veulent se vouer à la physiologie ou à la médecine expérimentale. Quand je l'ai lu, j'avais une certaine expérience dans l'enseignement et la recherche. Sa lecture produisit une impression profonde dans mon esprit et fut responsable de ma décision, en 1908, de me consacrer à la physiologie. J'ai toujours considéré Claude Bernard comme mon maître⁴".

Somme toute, si l'Introduction ne paraît pas être le code de la méthode expérimentale, comme l'ont affirmé des orateurs plus soucieux de la forme que du contenu de leurs phrases, il n'en reste pas moins vrai que cet ouvrage représente l'essai le plus important, de tous les temps et probablement de toutes les sciences, de conceptualiser l'aven-

1. GANGUILHEM, "Théorie et technique de l'expérimentation chez Claude Bernard" (1967), p. 25.

2. HENDERSON, Introduction à l'édition anglaise de l'ouvrage de Bernard, dans BERNARD, An introduction to the study of experimental medicine (1927), p. V-VI.

3. WOLFF, dans Philosophie et méthodologie scientifiques de Claude Bernard (1967), p. 2.

4. HOUSSAY, "La notion d'intégration..." (1967), p. 21.

ture personnelle d'un grand découvreur¹.

Arrivé à cette conclusion, nous ne pouvons que souscrire à l'opinion de Canguilhem selon laquelle l'Introduction "doit donc être lue dans le sens rétrograde", c'est-à-dire en partant des exemples d'investigation expérimentale vers les conclusions d'ordre général². Les concepts et les préceptes de Bernard sont conçus et formulés à partir des cas concrets, vécus, qui ne portent qu'improprement le nom d'exemples. Les découvertes de Claude Bernard n'exemplifient et ne démontrent ses thèses méthodologiques que par un abus de la présentation rationalisée. Ces cas concrets sont autant de jalons sur le chemin de la formation de la méthode bernardienne qui se fait progressivement par le jeu des interactions entre la pratique et la réflexion.

Le schéma bernardien du raisonnement expérimental

L'expérimentation réelle précède la théorie de l'expérimentation. Comment s'empêcher de citer à ce propos l'appréciation lucide d'Henri Bergson (1859-1941) dont le seul tort est d'être trop connue : "Du XIX^e siècle datent les sciences de laboratoire, celles qui suivent l'expérience dans toutes ses sinuosités sans jamais perdre contact avec elle. A ces recherches plus concrètes Claude Bernard aura apporté la formule de leur méthode comme jadis Descartes aux sciences abstraites de la matière. En ce sens, l'Introduction à la médecine expérimentale³ est un peu pour nous ce que fut, pour le XVII^e et le XVIII^e siècle, le Discours de la méthode. Dans un cas comme dans l'autre,

1. Notre appréciation rejoint celle de George Sarton, pour lequel "The Introduction ... by Claude Bernard is still the most important book ever written by a man of science to explain the genesis of its own method of investigation" (SARTON, A Guide to the History of Science, 1952, p. 86).

2. CANGUILHEM, "Théorie et technique de l'expérimentation chez Claude Bernard" (1967), p. 26.

3. Faut-il chercher une explication psychanalytique au fait que Bergson, à deux reprises au moins, se trompe dans la citation du titre de l'ouvrage de Bernard en omettant le mot "étude" ?

nous nous trouvons devant un homme de génie qui a commencé par faire de grandes découvertes, et qui s'est demandé ensuite comment il fallait s'y prendre pour les faire : marche paradoxale en apparence et pourtant seule naturelle, la manière inverse de procéder ayant été tentée beaucoup plus souvent et n'ayant jamais réussi¹."

Admettant que la lecture analytique de l'Introduction doit se faire dans le sens rétrograde et que les soi-disant exemples sont au même titre des racines et des fruits de la méthode de Bernard, nous considérons l'analyse historique de ces exemples comme ayant priorité sur l'analyse épistémologique des conclusions méthodologiques qui se trouvent exposées dans la première partie de cet ouvrage. Une discussion approfondie sur la gnoséologie de Bernard et en particulier sur la structure logique de son schéma du raisonnement expérimental, ne nous semble pas désirable sans un examen préalable des circonstances et du déroulement de ses découvertes physiologiques. Les exégètes de l'Introduction de Bernard se sont laissés prendre au piège tendu par la composition de cette oeuvre : ils se sont attaqués aux considérations et affirmations dites "philosophiques", c'est-à-dire aux généralités, en acceptant à la lettre le contenu des "exemples". Dégradés au statut de simples illustrations de la pensée philosophique bernardienne, ces "exemples" ont paru, d'une part, absolument dignes de foi quant à leur vérité intrinsèque et, d'autre part, indignes d'un examen critique, car celui-ci était censé n'affecter en rien la valeur des thèses générales.

Comme nous l'avons déjà dit, ce n'est que dans un second temps et dans un autre volume, après avoir étudié les découvertes principales de Claude Bernard à la lumière des documents historiques de première main, que nous hasarderons une présentation critique (ou, mieux, une explication à la fois historique, psychologique et logique) des idées bernardiennes sur la connaissance, la méthode expérimentale, le détec-

1. BERGSON, "Discours au Collège de France à l'occasion du centenaire de la naissance de Claude Bernard" (1913) ; publié dans Centenaire de Claude Bernard (1914).

minisme, l'essence de la matière et de la vie, la conscience, etc. Toutefois, l'achèvement de ce travail étant encore lointain, il nous paraît utile d'inclure déjà dans ce volume un bref rappel des idées de Bernard sur la logique de la découverte scientifique. Rédigé à l'intention d'un lecteur éventuel non suffisamment averti, ce rappel se veut informatif et non critique. Les quelques paragraphes qui suivent doivent être considérés comme provisoires, car nous nous sommes gardé d'anticiper ou de trahir nos propres opinions. Par contre, nous avons donné libre cours à nos réflexions sur quelques aspects psychologiques de l'acte créateur dans la recherche scientifique en général et chez Claude Bernard en particulier.

Pour Claude Bernard, la démarche de la méthode expérimentale comporte obligatoirement trois phases : "observation" → "hypothèse" → "expérience"¹. L'observation et l'expérience² sont les deux termes extrêmes du "raisonnement expérimental". Elles donnent la connaissance des "faits" et s'inscrivent dans la tradition de l'empirisme, mais entre elles est jetée, comme un pont, "l'hypothèse". ----->

1. Des commentaires sur le schéma bernardien du raisonnement expérimental se trouvent dans de très nombreux articles et ouvrages. Voici, dans l'ordre chronologique, quelques publications parmi les plus importantes : HAHN (1880), FOURNIE (1882), LENOIR (1919), FAURE (1925), LAMY (1928), OLMSTED (1935), ROGER (1939), VENDRYÈS (1940), RIESE (1943), SERTILLANGES (1944), KOPACZEWSKI (1947), GUIBERT (1947), VASSAILS (1951-1952), OLMSTED-OLMSTED (1952), FOULQUIÉ (1954), MAURIAC (1954), BOURGUIGNON (1955), VIRTANEN (1960), HALPERN (1966), RIESE (1967), CANGUILHEM (1968), GARCIA-SABELL (1968), DI GIANDOMENICO (1968), RIESE (1968). En outre, il est utile de se reporter aux commentaires et notes explicatives qui accompagnent diverses éditions de l'Introduction et des Pages choisies de Bernard, par exemple les textes de DOROLLE (1934), ROSTAND (1938), LALO (1943), BOURQUIN (1945), SORIANO (1951), FOULQUIÉ (1954 et 1962), KAHANE (1961), ROTHSCUH (1961) et FATAUD (1966).

2. Il faut entendre ce terme dans le sens restreint d'expérimentation et non pas dans celui d'expérience en général.

Cette hypothèse¹ "n'est que l'idée scientifique préconçue ou anticipée ... Le raisonnement ne sert qu'à donner une forme à nos idées, de sorte que tout se ramène primitivement et finalement à une idée. C'est l'idée qui constitue ... le point de départ ou primum movens de de tout raisonnement scientifique²". Partie essentielle de chaque découverte, l'hypothèse ne vaut rien par elle-même mais seulement par sa vérification expérimentale³. C'est par cette soumission de l'hypothèse au verdict de l'expérience que Bernard justifie sa réhabilitation du rationalisme. L'observation et l'expérience ne se distinguent pas par leur essence mais par leur position dans le cycle expérimental. L'expérience est une observation provoquée dans des "conditions déterminées" en vue du contrôle d'une hypothèse. Etant une observation et fournissant des "faits" à la réflexion du chercheur, l'expérience n'est pas seulement l'aboutissement d'un cycle mais aussi le début d'un nouveau processus dialectique.

Selon Bernard, "le raisonnement expérimental s'exerce toujours et nécessairement sur deux faits à la fois, l'un qui lui sert de point de départ : l'observation ; l'autre qui lui sert de conclusion ou de contrôle : l'expérience. Toutefois ce n'est, en quelque sorte, que comme abstraction logique et en raison de la place qu'ils occupent qu'on peut distinguer, dans le raisonnement, le fait observation du

1. Bernard utilise comme synonymes les expressions suivantes : "hypothèse", "idée expérimentale", "idée directrice", "idée préconçue" et "idée a priori". Dans les écrits bernardiens, les termes "idée préconçue" et "idée directrice" peuvent avoir une signification différente de celle du terme "hypothèse", le premier indiquant un préjugé et le second, un principe d'ordre. Il faut souligner que, pour Bernard, le mot "a priori" n'a guère la valeur transcendante dont le charge la philosophie kantienne. Une discussion récente sur le rôle de l'idée directrice dans l'investigation biologique se trouve chez Wolff, Les chemins de la vie (1963), p. 34.

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 47.

3. D'après ENRIQUES (1906), les idées de Bernard sur le statut logique et le rôle opérationnel de l'hypothèse ressembleraient à la théorie développée par le logicien William Stanley Jevons (1835-1882). La valeur de ces vues bernardiennes est reconnue et soulignée par NAVILLE (1880) et par MEYERSON (1931). Si les courants actuels de la logique formelle ne sont point favorables à l'approche bernardienne, les tendances des logiciens psychologues rejoignent à plusieurs égards les positions de la méthodologie de Claude Bernard.

fait expérience¹."

L'expérimentation procède par un jeu continuuel entre les faits et les idées, entre l'observation et la pensée. "Le savant complet - écrit Bernard - est celui qui embrasse à la fois la théorie et la pratique expérimentale. 1° Il constate un fait ; 2° à propos de ce fait, une idée naît dans son esprit ; 3° en vue de cette idée, il raisonne, institue une expérience, en imagine et en réalise les conditions matérielles. 4° De cette expérience résultent de nouveaux phénomènes qu'il faut observer, et ainsi de suite. L'esprit du savant se trouve en quelque sorte toujours placé entre deux observations : l'une qui sert de point de départ au raisonnement, et l'autre qui lui sert de conclusion²."

Ainsi, le "rationalisme expérimental" de Claude Bernard s'oppose en même temps au rationalisme de Descartes et à l'empirisme de Magendie tout en les englobant et en les synthétisant dans une théorie de connaissance plus large³.

Bernard n'admet pas le passage direct du fait à la loi. Le raisonnement ne s'exerce pas sur des observations ; il ne s'applique qu'aux idées que l'observation a éveillées en notre esprit⁴. Le physiologiste français critique l'induction baconienne et affirme que nous ne pouvons raisonner autrement que par la déduction syllogistique⁵.

Pour Bernard, une découverte scientifique n'est pas la connaissance d'un fait nouveau, ni même une relation mathématique. "Je pense - écrit-il, - que c'est l'idée qui se rattache au fait découvert qui

1. Ibid., p. 24.

2. Ibid., p. 43-44. Bernard accordait une importance particulière à ce texte. Nous le retrouvons dans les Principes et dans les notes de plusieurs leçons.

3. Bernard a toujours reconnu sa dette envers Magendie. D'après les souvenirs de Jousset de Bellesme, il aurait considéré Descartes comme son principal maître à penser. Voir JOUSSET DE BELLESME, "Notes et souvenirs ..." (1882), p. 435-436. Bien que très explicite, ce témoignage nous paraît suspect.

4. BERNARD, Introduction (1865), p. 77.

5. Ibid., p. 85.

constitue en réalité la découverte¹."

Le rationalisme de Bernard se distingue de celui de Descartes par le recours constant à l'épreuve des faits. La déduction pure n'est admissible qu'en mathématiques. Les sciences de la nature se constituent par un dialogue constant entre la pensée et l'observation. L'idée éclaire le fait et le raisonnement rend possible l'expérience au sens strict ; en contrepartie, seul le fait vérifie l'idée, seule l'expérience donne au raisonnement la dignité de théorie scientifique. L'homme ne peut pas changer la nature des choses, mais s'il peut modifier les conditions d'un événement, il peut s'en rendre maître. C'est là toute la différence qui sépare les sciences d'observation passive (par exemple l'astronomie et l'histoire naturelle) de celles d'expérimentation (par exemple la physique, la chimie et, bien entendu, la physiologie): "A l'aide de ces sciences expérimentales actives, l'homme devient un inventeur de phénomènes, un véritable contremaître de la création ; et l'on ne saurait, sous ce rapport, assigner de limites à la puissance qu'il peut acquérir sur la nature, par les progrès futurs des sciences expérimentales²."

D'où provient l'hypothèse ou idée a priori ? La question est délicate, car - pour Bernard - l'hypothèse est, certes, fondée sur la connaissance des faits, mais elle ne s'en déduit pas. Au départ, il y a toujours une "observation empirique", c'est-à-dire une observation "faite sans aucune idée préconçue et dans le seul but de constater le fait sans chercher à le comprendre³". "On procède par l'anticipation de l'esprit, mais il faut d'abord avoir un fait. Tout est là : un fait⁴." C'est trop vite dit, "tout est là : un fait", car un fait est la condition nécessaire mais non suffisante du raisonnement expérimental. Ainsi Bernard suppose que l'origine de l'idée a priori, créée à partir et à propos d'un fait, se trouve en réalité dans le "sentiment".

1. Ibid., p. 61.

2. Ibid., p. 34.

3. BERNARD, Principes... (1947), p. 54.

4. Ms. 7g, p. 179.

La méthode expérimentale "s'appuie successivement sur les trois branches de ce trépied immuable : le sentiment, la raison et l'expérience. Dans la recherche de la vérité, au moyen de cette méthode, le sentiment a toujours l'initiative, il engendre l'idée a priori : c'est l'intuition¹ ; la raison ou le raisonnement développe ensuite l'idée et déduit ses conséquences logiques. Mais si le sentiment doit être éclairé par les lumières de la raison, la raison à son tour doit être guidée par l'expérience²".

Bernard s'est gardé de définir ce qu'il entend au juste par le terme "sentiment". L'usage qu'il fait de ce mot est ambigu. Le plus souvent il dénomme ainsi la faculté qui engendre les idées nouvelles ; parfois, c'est une idée préconçue elle-même. Le "sentiment" bernardien est à la fois l'intuition, l'imagination, la conviction intime de la justesse ou de la fausseté d'un raisonnement, un certain penchant de l'esprit et une certaine modalité de la réflexion. L'imprécision de sa terminologie permet à Bernard de confondre la psychologie et la logique et de séparer d'une manière très floue le rationnel de l'irrationnel. C'est par cette notion de sentiment que Bernard cherche à mettre en valeur l'intelligence inventive. "L'idée - dit-il - une fois émise, on peut seulement dire comment il faut la soumettre à des préceptes définis et à des règles logiques précises dont aucun expérimentateur ne saurait s'écarter ; mais son apparition a été toute spontanée, et sa nature est toute individuelle. C'est un sentiment particulier, un quid proprium qui constitue l'originalité, l'invention ou le génie de chacun³".

Selon Bernard, "toute l'initiative expérimentale est dans l'idée" qui est, nous l'avons vu, engendrée par le sentiment ; "la raison ou le raisonnement ne servent qu'à déduire les conséquences de cette idée

1. Dans l'original : "il engendre l'idée a priori ou intuition". C'est manifestement une erreur. Du reste, la correction est faite dans BERNARD "Du progrès dans les sciences physiologiques" (1865).

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 50-51. Voir aussi p. 57.

3. Ibid., p. 59.

et à les soumettre à l'expérience¹". La recherche scientifique n'est pas une science, car "il n'y a pas de règles à donner pour faire naître dans le cerveau, à propos d'une observation donnée, une idée juste et féconde qui soit pour l'expérimentateur une sorte d'anticipation intuitive de l'esprit vers une recherche heureuse²". C'est en pesant bien ses mots que Bernard parle de la "science expérimentale" qui résulte de "l'art de l'investigation scientifique³".

Considéré souvent comme l'un des chefs de file du rationalisme scientifique, Bernard n'hésite pas pourtant à rédiger la mise en garde suivante : "Le matérialisme tue l'art et la poésie, le sentiment. Il faut deux choses, la science et l'art, la raison et le sentiment⁴". Sur une feuille détachée, il gribouille : "Tout est sentiment. Qu'est-ce qui nous dit qu'un raisonnement est juste ? Le sentiment⁵." Il écrit aussi : "L'essentiel est de sentir juste et non pas de raisonner juste. Les fous raisonnent juste mais sentent ou pensent faux⁶."

Penser et raisonner n'est point la même chose. Si le premier terme renferme le second, il comporte également quelques autres éléments constitutifs. Trop bon observateur, Bernard devait se rendre compte des aspects irrationnels de l'acte de penser. L'expérience sentimentale est un fait au même titre que l'expérience sensorielle⁷.

Retenons de cet aperçu une constatation d'ordre psychologique : dans le processus de la création scientifique, Bernard accorde un rôle fondamental à des facteurs psychiques irrationnels. La raison n'est qu'une des conditions psychologiques de la découverte ; elle ne doit pas faire oublier le sentiment inventif et l'aptitude à recevoir l'atmosphère intellectuelle qui permet au savant de génie l'insertion dans la matrice psychosociale de son temps.

1. Ibid., p. 57.

2. Ibid., p. 59.

3. Ibid., p. 25.

4. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 118.

5. Ms. 24d, f. 19.

6. Ms. 24d, f. 118.

7. Voir GRMEK, "Quelques notes intimes de Claude Bernard" (1963), p. 339-343.

D'après R. Lenoir, les analyses psychologiques de Bernard rappellent par leur finesse celles de Laromiguière, en les dépassant même, car l'identification de la raison avec le raisonnement permet à Bernard un déplacement des éléments actifs. Le sentiment devient le principe de nos connaissances. Malgré l'interprétation de Caro, il ne s'agit pas d'une faculté métaphysique, d'un pressentiment au sens d'idée platonicienne. Bernard veut seulement dire que l'activité créatrice du savant "suppose le concours et la collaboration constante d'états intellectuels et d'états affectifs¹".

Normalement, une investigation expérimentale débute par un fait qu'offre "l'observation empirique" (c'est-à-dire n'impliquant aucune idée préconçue) et par une idée qu'engendre le sentiment inspiré par ce fait observé. La raison permet alors la vérification de l'idée à l'aide d'une "observation scientifique" qui constitue "l'expérience" au sens strict de Bernard.

Le chercheur peut se trouver confronté avec un sujet sur lequel il ne dispose d'aucun fait bien établi. Que doit-il faire alors ? "Il est impossible, en effet, - dit Bernard - de former une hypothèse quelconque qui appelle la vérification expérimentale, si préalablement on n'a pas un fait qui serve de base à cette hypothèse. Si un physiologiste, par exemple, est en face d'un sujet sur lequel il n'a aucun renseignement, il lui sera impossible d'avoir un point de départ rationnel pour concevoir une hypothèse probable. Alors ce physiologiste fera une première expérience, en quelque sorte à tout hasard (expérience pour voir), afin que le résultat obtenu, quel qu'il soit, donne à son esprit un premier jalon pour établir l'hypothèse qui appellera à sa vérification de nouvelles expériences, et ainsi de suite. On est malheureusement très souvent obligé d'agir ainsi en physiologie et il vaut toujours mieux procéder de cette manière (qui appartient aux sciences au début) que de ne rien faire. Et les découvertes sont toujours utiles à la

1. LENOIR, "Claude Bernard et l'esprit expérimental" (1919, p. 84.

science de quelque manière qu'elles aient été faites¹."

"Si le sujet est complètement obscur et inexploré, le physiologiste ne devra pas craindre d'agir même un peu au hasard afin d'essayer, qu'on nous permette cette expression vulgaire, de pêcher en eau trouble. Ce qui veut dire qu'il peut espérer, au milieu des perturbations fonctionnelles qu'il produira, voir surgir quelque phénomène imprévu qui lui donnera une idée sur la direction à imprimer à ses recherches. Ces sortes d'expérience de tâtonnement, qui sont extrêmement fréquentes en physiologie, en pathologie et en thérapeutique, à cause de l'état complexe et arriéré de ces sciences, pourraient être appelées des expériences pour voir ...²"

Les premières recherches de Claude Bernard sur le mécanisme de l'action toxique du curare représentent un exemple classique d'expériences "pour voir".

Le point de départ d'une expérimentation qui promet d'aboutir à une découverte scientifique n'est pas n'importe quel fait fourni par l'observation. Il faut que ce soit "un phénomène imprévu", c'est-à-dire "un fait qui ne rentre pas dans les idées admises". Selon Bernard, "toutes les découvertes partent nécessairement d'un fait nouveau observé et dont on poursuit la signification³". "L'origine d'un travail original est toujours la poursuite d'un fait qui ne rentre pas dans les idées admises ... Ainsi, on ne poursuit jamais une idée sans un fait mais on poursuit un fait d'après une idée⁴."

Pour instituer une véritable expérience, il faut avoir une hypothèse, une idée directrice. Cependant, il ne faut pas s'attacher à elle. "L'hypothèse est le désir du fait⁵", et il importe de ne pas la confondre avec le fait. L'idée préconçue est bénéfique, voire indispensable, à condition qu'elle ne soit pas une idée fixe.

1. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 152.

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 37-38.

3. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 121.

4. Voir HOFF, GUILLEMIN et SAKIZ, "Claude Bernard on experimental medicine - some unpublished notes" (1964), p. 43.

5. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 120.

"L'hypothèse est un instrument dont il faut se servir pour arriver à la découverte de la vérité mais auquel il ne faut pas tenir. Il faut chercher à renverser les hypothèses, c'est-à-dire leur trouver la contre-épreuve¹."

Le sentiment crée mais ne vérifie pas. Il engendre les idées, les hypothèses ; il ne suffit pas à l'établissement d'une théorie scientifique. Dans la terminologie bernardienne, les théories sont des hypothèses sanctionnées à l'aide de l'expérience. Cette sanction se fait par la raison qui constate l'accord entre les déductions hypothétiques et les faits observés lors de l'expérimentation. A ce principe de vérification, Claude Bernard donne le nom de "critérium expérimental"².

Une caractéristique essentielle de la méthodologie de Bernard, c'est la foi en la faillibilité de toutes les théories. Des expériences, quel que soit leur nombre, ne peuvent donner à l'hypothèse qu'une sanction provisoire, toujours révoquant par d'autres expériences.

1. Ms. 24d, f. 72. Dans ses écrits, Bernard utilise l'expression "contre-épreuve" dans deux acceptions différentes. Dans le cas cité ici, c'est la preuve expérimentale qui permet la réfutation d'une hypothèse, c'est-à-dire qui est contraire à une hypothèse donnée. Dans l'Introduction (p. 97-98), la "contre-épreuve" est définie comme une forme particulière de la preuve expérimentale supplémentaire (ou plutôt complémentaire) d'une hypothèse. Ayant prouvé qu'une condition précède ou accompagne toujours un certain phénomène, la "contre-épreuve" se propose d'établir que, cette condition supprimée, le phénomène ne se montrera plus. La méthode de Bernard exige la "contre-épreuve" comme partie essentielle du raisonnement expérimental. Elle lui paraît revêtir le caractère d'experimentum crucis. Riese a montré que, la structure logique de la contre-épreuve bernardienne étant identique à celle de la preuve, la première exige à son tour la seconde comme sa contre-épreuve, ce qui renvoie à une suite infinie d'expérimentations. Le travail expérimental s'arrêtant dans la réalité à un moment choisi arbitrairement, il doit se poursuivre dans la pensée de l'expérimentateur qui passe ainsi des résultats individuels à leur généralisation. Au sein du raisonnement expérimental il y a donc, conclut Riese, un raisonnement analogique, et c'est le sentiment du déterminisme et la catégorie de la causalité qu'il implique, plutôt que le nombre des preuves et contre-épreuves, qui constituent les critères de la vérité expérimentale. Voir RIESE, "La structure logique de la contre-épreuve expérimentale" (1958), p. 187-194.

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 92-96.

"Si une idée se présente à nous, nous ne devons pas la repousser - écrit Bernard - par cela seul qu'elle n'est pas d'accord avec les conséquences logiques d'une théorie¹." Les théories qui représentent l'ensemble de nos idées scientifiques sont indispensables comme expression de nos connaissances du moment et comme point d'appui à de nouvelles idées investigatrices, mais "la seule chose dont nous soyons certains, c'est que toutes ces théories sont fausses absolument parlant²". Face à des théories, l'expérimentateur est libre. Cette liberté, fondée sur le doute philosophique, est la condition essentielle des découvertes, du progrès scientifique. "Toutes les opinions que nous avons sont nécessairement fausses. Ce ne sont tout au plus que des vérités provisoires. Car la vérité absolue suppose tout connu. On ne peut connaître la partie que par la connaissance du tout³."

Cette doctrine du "faillibilisme"⁴, qui insiste sur la fragilité et le caractère provisoire de toutes les structures théoriques de la science, personne ne l'a exposée avec autant de force et de conviction que Claude Bernard⁵. Les théories acceptées à un moment donné ne servent qu'à être renversées. Dans les sciences expérimentales, "les vérités n'étant que relatives, la science ne peut avancer que par révolution et par absorption des vérités anciennes dans une forme scientifique nouvelle⁶". "Jamais un expérimentateur ne se survit ; il est toujours au niveau du progrès. Il sacrifie autant de théories qu'il faut pour avancer, comme ce général qui a des chevaux tués sous lui, mais qui avance⁷." "D'ailleurs, une théorie, qui est changée, meurt au champ d'honneur ; elle a sollicité des faits nouveaux qui l'ont tuée mais qui ont fait avancer la science⁸."

S'il est permis et même recommandé de douter, il ne faut pas se laisser entraîner - dit Bernard - jusqu'au scepticisme, attitude stérile et néfaste. La science est fondée sur des éléments immuables : les

1. Ibid., p. 64.

2. Ibid., p. 63.

3. Ms. 24d, f. 63.

4. Ce terme provient du logicien et psychologue Charles Sanders Peirce (1839-1914).

5. Voir à ce propos l'opinion de BLACK, Problems of analysis (1954), p. 15-20.

"principes" et les "faits". Les principes sont des vérités absolues dont nous avons "en quelque sorte conscience parce qu'elles expriment des rapports ou des relations que l'esprit ne saurait concevoir autrement"¹. Bref, les principes de Bernard sont des catégories kantienne de la connaissance. Le premier principe des sciences expérimentales est, pour Claude Bernard, le déterminisme absolu. Aucune expérience ne peut jamais le mettre en doute, car il est la condition même du raisonnement expérimental. Les "faits", eux aussi, sont immuables², mais leur connaissance doit être lentement et progressivement acquise par des observations empiriques et scientifiques. Bernard ne croit pas aux fausses observations mais seulement aux observations malhonnêtes.

Le schéma bernardien du raisonnement expérimental fut âprement critiqué sur plusieurs points. Les défenseurs de l'induction baconienne exprimèrent leurs réserves et leur mécontentement face à une méthode de recherche n'admettant que l'intuition et le raisonnement déductif³. Bien enraciné chez les médecins français orientés vers la clinique et encore plus chez ceux des pays anglo-saxons, l'empirisme s'opposa sourdement à l'enseignement méthodologique de Bernard, sans se manifester par des réactions publiques bruyantes et explicites. Par-ci, par-là, quelques médecins trouvèrent vicieuse la méthodologie bernardienne et, du moins, non applicable à la médecine⁴. Toutefois, la plus grande majorité des médecins s'en prévalurent pour justifier un nouvel orgueil professionnel. Le conflit fut ouvert entre Claude Bernard et les naturalistes, notamment le zoologiste Jean-Jacques-Victor Coste (1807-1873); épaulé par le minéralogiste Daubrée et suivi, plus tard,

Suite des notes de la p. 44.

6. BERNARD, Introduction (1865), p. 72.

7. BERNARD, Principes de médecine expérimentale (1947), p. 116.

8. Ibid., p. 121.

1. Ibid., p. 263.

2. A propos de la certitude et de la pérennité des "faits", voir BERNARD, Leçons sur ... le système nerveux (1858), t. II, p. 36, et Leçons sur ... les liquides de l'organisme (1859), t. I, p. 23.

3. Cette défense de l'induction se rencontre déjà dans le compte rendu de l'Introduction par Janet (Revue des Deux Mondes, 1866, p. 908).

4. Voir à titre d'exemple PARRA, "Idées erronées de Claudios Bernard..." (1909), p. 379-392.

par le zoologiste Lacaze-Duthiers. Coste fut chagriné par l'affirmation de Bernard selon laquelle les sciences naturelles ne seraient ni "explicatives", ni conquérantes. Lors d'une séance de l'Académie des Sciences, Coste attaqua les idées de Bernard sur la méthodologie scientifique, en particulier la distinction bernardienne entre l'observation empirique et l'expérimentation¹. Si l'opposition des naturalistes portait d'une attitude inductiviste, celle de certains chimistes était d'orientation idéaliste. Autour d'Adolphe Wurtz (1817-1884), professeur de chimie organique et membre de l'Académie de Médecine de Paris, se forma une école qui accordait aux hypothèses un rôle dépassant largement celui postulé par Bernard². Enfin, on décela dans l'oeuvre méthodologique du physiologiste français des failles du point de vue de la logique formelle³.

Nul ne songea à mettre en doute la grandeur de Claude Bernard en tant que trouveur et innovateur en physiologie, mais une question fut posée : ne faisait-il pas des découvertes seulement par son génie personnel et, en quelque sorte, en dépit de sa méthodologie ?

Dans le grand dictionnaire biographique allemand des médecins célèbres, la notice relative à Claude Bernard s'achève sur l'appréciation suivante : "Bernard était une des natures les plus nobles dont peut

1. L'intervention de Coste, lors de la séance de l'Académie des Sciences du 29 juin 1868, fut une réaction à la p. 132 du Rapport (1867) de Claude Bernard. Voir COSTE, De l'observation et de l'expérience en physiologie du laboratoire (1869) ; et, pour la réponse : BERNARD, "L'observation..." (1868), p. 1234-1236.

2. Voir DELACRE, "Wurtz et Claude Bernard ..." (1922), p. 39-58.

3. Par exemple WRIGHT, The logical problem of induction (1957), et Paul Foulquié dans BERNARD, Introduction (1962). Justifiée dans un ouvrage scientifique, la critique détaillée du raisonnement expérimental de Bernard par les règles du syllogisme nous paraît intolérable dans une édition à l'usage de l'école et où l'oeuvre scientifique dans son ensemble est expédiée en une douzaine de lignes. Une telle présentation fausse complètement l'image historique de Bernard. Cela dit, il n'en est pas moins vrai que la démonstration scolastique de l'erreur de Bernard est irréfutable. Foulquié aurait seulement pu ajouter que, dans l'exemple analysé, la conclusion est formellement incorrecte et, en même temps, par son contenu réel, scientifiquement exacte.

s'enorgueillir la science. Sa grande bonté de coeur, sa bienveillance sincère, son empressement à l'égard des jeunes collègues, son esprit tolérant et non exempt d'un certain scepticisme, tout cela donnait à Bernard une position particulière dans sa patrie, déchirée par les haines politiques. Orléaniste par ses convictions, il fut néanmoins nommé sénateur à vie par l'Empire, et la République lui fit l'honneur de funérailles nationales. Si, malgré cela, il ne laissa après lui aucune école et s'il ne put préserver la physiologie française du déclin, la raison en doit être cherchée dans la nature même de son activité scientifique, fondée plus sur son génie personnel que sur des principes scientifiques rigoureux¹." Pour le lecteur français, cette conclusion est étonnante, voire choquante. Sans doute, elle reflète l'opinion sur la méthodologie scientifique de Bernard qui régnait dans les laboratoires de Ludwig, de Helmholtz et de Brücke. Mais il faut y voir plus qu'une jalousie de concurrents d'outre-Rhin, car l'auteur de cette appréciation, Elie de Cyon (1842-1912), est un Juif russe francophile qui compta Bernard parmi ses amis et protecteurs. Cyon parle de la méthode bernardienne en connaissance de cause. Après avoir travaillé dans le laboratoire du Collège de France et discuté à plusieurs occasions avec l'illustre maître, Cyon se trouva charmé par l'homme et déçu par la méthode.

1. CYON, "Bernard", dans *Biogr. Lex. der herv. Aerzte*, 1^{re} édit., t. I, 1884, p. 418. Voici la version originale de la phrase finale : "Wenn B. trotzdem keine Schule hinterlassen hat und die Physiologie in Frankreich nicht vor Verfall bewahren konnte, so liegt dies in der Natur seiner wissenschaftlichen Thätigkeit selbst, welche mehr auf persönlicher Genialität als auf strengen wissenschaftlichen Principien beruhte." Dans le corps de son article sur Bernard, Cyon insiste aussi lourdement sur ce même point : "Ohne exacte Methoden, der nothwendigsten Hilfsmittel baar, nur mit ein paar chirurgischen Instrumenten ausgerüstet, setzten die französischen Physiologen das Vivisecciren und Experimentiren auf's Geratewohl fort, nicht ohne hin und wieder einen glücklichen Fund zu machen. Bernard hat während seiner langen wissenschaftlichen Laufbahn nicht anders gearbeitet, und wenn er trotzdem einer der glänzendsten Forscher auf dem Gebiete der Physiologie geworden ist, so beweist dies nur die ganz ausserordentlichen Begabungen, welche er als Experimentator und Beobachter besass."

Pendant une certaine période de sa vie de chercheur, Claude Bernard fit des découvertes comme Monsieur Jourdain faisait de la prose. Il découvrait comme les autres respirent. Sa réflexion sur la méthode d'investigation scientifique est postérieure à ses principales découvertes. Paul Bert, disciple dévoué, constate avec un certain étonnement que, vers 1851, les faits principaux de l'oeuvre expérimentale de Bernard ont été acquis¹. Ensuite, l'horizon s'élargit et Bernard légifère, mais tout se passe comme si l'enseignement et la réflexion sur les problèmes généraux émoussaient la créativité sur le plan de l'expérimentation. Ne pourrait-on pas dire que la mise en pleine lumière de la méthode nuit à son application ? Pour bien jouer, le pianiste ne doit pas penser aux mouvements de ses doigts. La prise de conscience attentive peut interférer avec des processus subconscients et gêner l'intuition créatrice. Toutefois, la réflexion sur la méthode pourrait bien être, dans le cas concret de Bernard, non pas une des causes de revirement dans son travail de recherche mais simplement un des symptômes de la "fatigue du chercheur".

Un reproche un peu naïf a souvent été exprimé à l'égard de l'Introduction de Bernard : les préceptes de ce livre ne gratifient pas le lecteur de l'aptitude à faire des découvertes scientifiques. Nul n'a encore présenté une découverte scientifique comme le résultat direct de la lecture des recommandations bernardiennes. Praticien de laboratoire chevronné, Bernard ne s'est jamais illusionné sur ce point. "La méthode par elle-même - écrit-il - n'enfante rien, et c'est une erreur de certains philosophes d'avoir accordé trop de puissance à la méthode sous ce rapport²."

Dans son dernier ouvrage, peu avant sa mort, Claude Bernard dira que "pour aborder les difficultés de la critique expérimentale ... il faut avoir tâtonné longtemps, avoir été trompé mille et mille fois, avoir, en un mot, vieilli dans la pratique expérimentale³".

1. Voir BERT, "Les travaux de Claude Bernard" (1879).

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 60.

3. BERNARD, Leçons sur les phénomènes communs ..., t. I (1878), p. 19.

Les obstacles épistémologiques

On doit à Gaston Bachelard (1884-1962) la définition et une analyse lumineuse de la notion d'obstacle épistémologique¹. "Il ne s'agit pas - écrit ce savant et philosophe - de considérer des obstacles externes, comme la complexité et la fugacité des phénomènes, ni d'incriminer la faiblesse des sens et de l'esprit humain : c'est dans l'acte même de connaître, intimement, qu'apparaissent, par une sorte de nécessité fonctionnelle, des lenteurs et des troubles..."²

Appliqué à l'étude de l'oeuvre scientifique de Claude Bernard, le concept d'obstacle épistémologique est souvent révélateur. Il permet de mieux saisir, d'une part, l'intérêt des solutions fausses, des erreurs et de l'engagement tragique dans des impasses et, d'autre part, l'importance et les mérites de certaines victoires de la pensée sur ses faiblesses inhérentes. L'obstacle épistémologique étant situé dans l'esprit lui-même comme un "facteur d'inertie" qui est, à la lettre, un "instinct conservatif"³, nul savant ne peut lui échapper. Ce barrage qui se dresse dans l'esprit même, le savant peut réussir à le surmonter mais il ne lui est pas possible de l'écarter du chemin de sa pensée. Si l'oeuvre de Claude Bernard, penseur hardi et explorateur de l'inconnu, nous paraît particulièrement instructive du point de vue bachelardien, c'est moins parce que, inévitablement, les exemples d'obstacles non vaincus y fourmillent, et beaucoup plus parce que les nombreux exemples de barrages surmontés illustrent et soulignent leur rôle dans toute investigation scientifique. Découvreur inégalable dans le domaine des sciences de la vie, Bernard l'était précisément parce que plus apte que personne à déjouer les tours de l'instinct de conservation de la pensée. Chacune de ses découvertes met à nu les écueils sur lesquels ses précesseurs ont fait naufrage. Une fois faite, la découverte éclaire singulièrement

1. Voir tout particulièrement BACHELARD, La formation de l'esprit scientifique (1938). Cet apport de Bachelard à l'interprétation de l'histoire des sciences est étudié et mis en valeur par CANGUILHEM, "L'Histoire des Sciences dans l'oeuvre épistémologique de Gaston Bachelard" (1963), et par DAGOGNET, Gaston Bachelard (1965).

2. BACHELARD, Op. cit., p. 13.

3. BACHELARD, Op. cit., p. 15.

les raisons profondes des échecs et des piétinements, pendant de ce que les scientifiques américains appellent la "phase de blocage intellectuel"¹. Par exemple, quand Bernard, lors de ses recherches sur l'intoxication oxycarbonée, s'aperçoit brusquement que la couleur rouge du sang artériel n'est pas obligatoirement liée à la richesse en oxygène, il comprend sur le coup l'obstacle qui l'a longtemps arrêté et dirigé dans une voie sans issue.

Citons un autre exemple, celui que Bernard se plaisait à répéter dans ses publications et dans ses cours : c'est en découvrant, à la suite d'une observation apparemment contradictoire, la fonction glycogénique du foie (1848) que Bernard se rend compte de l'obstacle qui lui a fait perdre quatre années d'expérimentation acharnée. Conformément aux théories de l'époque, Bernard a cherché dans l'organisme animal un organe destructeur du sucre, direction de départ certainement mauvaise si le résultat final devait être la découverte de l'organe formateur de cette substance². Toutefois, la dialectique du vrai et du faux est à ce point complexe que la même idée, celle de l'unité fonctionnelle des deux règnes de la nature vivante, permet à Bernard de vaincre d'abord un obstacle épistémologique pour se dresser ensuite dans son esprit comme un obstacle nouveau qui, à son tour, empêche le progrès. Nous en reparlerons.

Inutile et impossible d'insister ici sur d'autres cas d'obstacles surmontés par Bernard. En effet, pour ce faire, il faudrait passer en revue toutes les découvertes scientifiques de ce génie si fécond. En ce qui concerne les obstacles qui l'ont arrêté ou dévié de la route que le développement ultérieur de la science devait prendre, nous en évoquerons dans ce chapitre quelques-uns, et cela uniquement pour les caractériser et entrevoir leurs racines et leur structure. Les détails

1. Voir, à titre d'exemple, l'opinion d'E.O. Lawrence, inventeur du cyclotron (revue La Recherche, 1970, n° 5, p. 425).

2. Pour une discussion détaillée, voir GRMEK, "La glycogénèse et le diabète dans l'oeuvre de Claude Bernard ..." (1968), et GRMEK, "First steps in Claude Bernard's discovery of the glycogenic function of the liver" (1968).

feront l'objet de chapitres spéciaux et de livres futurs consacrés, tour à tour, aux divers aspects techniques et philosophiques de l'oeuvre de Bernard.

Le phénomène initial d'une recherche n'est pas un phénomène primitivement simple. "La connaissance du réel est une lumière qui projette toujours quelque part des ombres. Elle n'est jamais immédiate et pleine¹". A notre avis, Claude Bernard est rarement victime de ce que Bachelard appelle "le premier obstacle épistémologique", à savoir "l'expérience première, placée avant et au-dessus de la critique". A l'époque de Claude Bernard, la physiologie a dépassé le stade de la confiance dans l'instruction immédiate par l'observation de la Nature. En se servant d'une expression pittoresque de Bachelard, nous pouvons dire que Bernard, en règle générale, agit "contre l'entraînement naturel, contre le fait coloré et divers"².

Les philippiques bernardiennes contre l'empirisme sont bien connues³. La science est nécessairement précédée par une phase héroïque de recherche où s'exercent, selon Bernard, d'abord un empirisme instinctif inconscient puis un empirisme scientifique. La science, au sens étroit de ce terme, ne peut se contenter de l'observation et de l'accumulation des "faits bruts" ; elle ne s'édifie solidement que par l'association bien équilibrée de l'empirisme et du rationalisme.

Une subjectivité certaine dans la "constatation du fait brut" échappa à Bernard et, à la suite de l'école positiviste, il se sentit trop rassuré sur la valeur, pour lui incontestable à jamais, de la manière dont les savants établissent les faits. Quelques rares fois il fut dupe de cette confiance.

L'expérience première de Bachelard n'est pas le fait brut au sens que Bernard accorde à cette expression. Le concept bachelardien se rap-

1. BACHELARD, La formation de l'esprit scientifique (1938), p.13.

2. Ibid., p. 23.

3. Elles se trouvent aussi bien dans l'Introduction à l'étude de la méthode expérimentale que dans les Leçons de pathologie expérimentale et les Principes de médecine expérimentale.

porte plutôt au vécu d'un fait. L'expérience englobe les sensations et le sentiment (ce dernier mot est pris ici dans l'acception d'un contenu particulier de la conscience et non pas dans celle d'une puissance créatrice). Il est surprenant de voir combien Bernard, tour à tour, se fie à son intuition (sentiment lié à l'expérience première) et se méfie d'elle. Son sentiment envers le sentiment est ambigu, oscillant entre des partis pris opposés.

Lorsque Louis Figuier (1819-1894) critique la théorie bernardienne sur la glycogénèse hépatique en déclarant "qu'il lui répugne de croire que les animaux se donnent la peine de faire du sucre quand ils le trouvent tout fait dans les végétaux", Bernard raille la méthode d'argumentation de son adversaire et rétorque que, pour sa part, il lui "répugne de croire que les animaux qui sont des êtres d'un ordre supérieur ne puissent pas faire ce que font les végétaux, qui sont d'un ordre inférieur". Ce n'est, ajoute-t-il, "comme on le voit, qu'une affaire de sentiment"¹. On aurait tort de sous-estimer ce genre d'affaires, car le mépris affiché par Bernard à cette occasion n'est peut-être qu'une expression de la gêne que l'on ressent en livrant "le secret, non mystérieux, d'une réussite"². Certes, le sentiment ne saurait être un argument sérieux et encore moins une preuve, ce qui ne l'empêche pas d'être, selon les circonstances, la condition de la découverte ou l'obstacle au progrès.

1. Nous citons ces phrases de Claude Bernard d'après le compte rendu de sa leçon du 6 février 1855 publié par H. de Castelnau dans le Moniteur des Hôpitaux du 15 février 1855, n° 20, p. 154. D'après le texte "officiel" de cette leçon, recueilli par H. Lefèvre et révisé par Bernard en vue d'une publication sous forme de livre, un adversaire anonyme aurait soutenu qu'"il lui répugne d'admettre que l'économie animale se donne la peine de fabriquer une substance pour la détruire aussitôt". La réplique bernardienne est à peu près la même, mais l'argumentation est repoussée avec un surcroît de force : "Ces sortes de répugnances, Messieurs, n'ont rien affaire avec la science ; au même titre, je pourrais dire [etc. ...] mais il est clair qu'un tel point de vue, purement sentimental, ne saurait constituer un argument en pareille matière". (BERNARD, Leçons de physiologie expérimentale ..., t. I, 1855, p. 270).

2. Les mots entre guillemets sont de Canguilhem qui juge à sa juste valeur le rôle du "sentiment" de Bernard. Cf. CANGUILHEM, "La constitution de la physiologie comme science" (1962), p. 18.

Les "sentiments" de Bernard sont souvent des généralisations intuitives. L'esprit scientifique peut se fourvoyer; écrit Bachelard, en suivant l'une ou l'autre de deux tendances contraires : l'attrait du singulier et l'attrait de l'universel¹. Si Bernard sait résister aux appâts des faits isolés, il nous paraît moins immunisé contre la séduction psychologique qu'exerce la généralisation. Et c'est, en fin de compte, un grand avantage. Nous reconnaissons, certes, que l'attrait de la généralisation peut constituer un obstacle épistémologique, mais ce n'est pas obligatoire. Si Bernard a fait progresser la physiologie plus qu'aucun autre savant avant ou après lui, c'est qu'il le doit précisément à un don particulier de généralisation intuitive. Le génie de Bernard, ce n'est pas seulement de savoir faire des découvertes mais aussi de pouvoir en saisir d'emblée le sens et la portée générale². Les recherches sur le sort du sucre dans l'organisme animal l'amènent à la théorie de l'unité des êtres vivants, à la définition de la sécrétion interne et, avec le concours d'autres travaux, à la création du concept de milieu intérieur³. Des expériences relativement simples sur le curare se répercutent immédiatement sur les idées générales concernant les muscles, les nerfs et l'essence même de la vie. Quelles que soient leurs limitations intrinsèques, ces généralisations ont prouvé leurs valeurs opérationnelles et pragmatiques. Nous reviendrons plus loin sur les aspects positifs de l'intuition bernardienne. L'analyse épistémologique de Bachelard nous apprend que cette lumière ne va pas sans ombre. Ce que nous découvrons comme moteur du progrès risque d'être, à chaque moment, un frein. Le gain que représente la progression par les bonds de l'intuition, il faut le payer par l'insécurité du terrain acquis.

Est-ce à cela que songe Elie de Cyon quand il écrit que Claude Bernard ouvre des voies nouvelles par son génie et malgré sa méthode ? L'homme peut plus qu'il ne sait, s'exclame Bernard⁴. Nous montrerons,

1. BACHELARD, Op. cit., p. 60-61.

2. Voir CANGUILHEM, "Un physiologiste philosophe ..." (1967).

3. GRMEK, "Evolution des conceptions de Claude Bernard sur le milieu intérieur" (1967), p. 117-150.

4. BERNARD, Introduction (1865), p. 88.

au fil des exemples, que lui, Bernard, sait souvent beaucoup plus qu'il ne démontre. D'après Henderson, le concept de milieu intérieur permit à Bernard de découvrir et de comprendre plusieurs faits nouveaux et, surtout, d'exprimer "des idées en avance d'un demi-siècle sur celles de ses contemporains et sur ses propres connaissances de physico-chimie"¹. Dans de tels cas, l'histoire est un juge infaillible. Mais comment en être sûr dans la pleine fièvre du combat et de la création ?

Karl Ludwig (1816-1895), ce grand physiologiste tatillon et prudent à outrance, estime que son collègue parisien, alors encore au début de sa carrière, est un "grand talent" qui, hélas, agit avec précipitation, sinon étourderie². Johannes Müller (1801-1858), savant impulsif et penseur d'une grande originalité, considère Claude Bernard comme un "chercheur de génie"³. Le génie, c'est le terme par lequel Sir Michael Foster (1836-1907), lui aussi, caractérise Bernard. Cependant, il constate, comme Ludwig, certaines impétuosités et négligences dans les assertions et déductions de Bernard. Les livres du physiologiste français contiennent, selon Foster, plusieurs erreurs, et opinions fausses, voire dangereuses, ayant déjà favorisé l'élaboration des doctrines quasi physiologiques par des gens dénués d'esprit critique. Cette influence peut être si néfaste que Foster déconseille formellement de mettre les ouvrages de Bernard entre les mains des débutants et des amateurs. Par contre, leur lecture est recommandée aux spécialistes en considération des idées profondément originales et fécondes⁴.

1. HENDERSON, Le sang ... (1931), p. 2-3.

2. Dans sa lettre du 10 juillet 1849 à Emil du Bois-Reymond, Ludwig écrit : "Bernard ist ein grosses Talent aber sehr voreilig." Voir DU BOIS-REYMOND (Estelle), Zwei grosse Naturforscher ... (1927, p. 65.

3. Dans sa lettre du 25 décembre 1854, Johannes Müller conseille à son fils, qui séjourne à Paris, de ne pas oublier de rendre visite à Bernard : "Das ist ein sehr verdienstvoller Physiologe und genialer Forscher." Voir HABERLING, Johannes Müller (1924), p. 411.

4. FOSTER, "Claude Bernard. A lecture ..." (1878), p. 520. Le grief principal de Foster à l'égard des publications de Bernard est "a certain rashness and want of carefulness in his statements, and indeed in his deductions ... I might point out very many errors ... So much is this the case, that his books are undesirable books to put in the hands of a beginner or amateur." Pourtant, "in a smaller man, these faults would be serious matters ; but in Bernard's case, they fade away like slight mists before the rays of his grand discoveries".

Pour illustrer à la fois l'obstacle dit "de la connaissance générale" et l'obstacle "animiste", Bachelard cite un texte de Lavoisier sur les correspondances entre les trois règnes de la Nature. Selon Lavoisier, "la végétation et l'animalisation doivent être des phénomènes inverses de la combustion et de la putréfaction". Remarquant que ce texte est repris par Claude Bernard, Bachelard adresse à ce dernier une critique sévère : "De telles vues montrent bien à quel niveau de généralité mal définie se déplace la pensée d'un expérimentateur célèbre, dès qu'il suit les thèmes caractéristiques de la philosophie purement biologique¹."

La suite du raisonnement montre que Bachelard a sans doute bien compris Lavoisier mais que, de toute évidence, il interprète mal la pensée bernardienne. Tout d'abord, le texte de Lavoisier que cite Bachelard n'est pas exactement le même que celui rapporté par Bernard². Ensuite, et ce qui est plus grave, Bachelard nous semble pécher contre sa propre méthode épistémologique et passer outre à sa propre mise en

1. BACHELARD, Op. cit., p. 150-151.

2. Bachelard s'appuie sur le texte suivant, cité d'après l'étude de Berthelot sur Lavoisier : "Par quels procédés la nature opère-t-elle cette merveilleuse circulation entre les trois règnes ? Comment parvient-elle à former des substances combustibles, fermentescibles et putrescibles avec des matériaux qui n'avaient aucune de ces propriétés ? Ce sont là jusqu'ici des mystères impénétrables. On entrevoit cependant que la végétation et l'animalisation doivent être des phénomènes inverses de la combustion et de la putréfaction." Sans doute, les expressions "merveilleuse" et "mystères impénétrables" étaient pour quelque chose dans le fait que ce passage captiva le regard de Bachelard. "Le même texte - dit-il - est cité par Claude Bernard dans ses Leçons sur les phénomènes de la vie ...". Or, Bernard cite, d'après une édition critique de Dumas, un texte de Lavoisier moins emphatique : "Puisque la combustion et la putréfaction sont les moyens que la nature emploie pour rendre au règne minéral les matériaux qu'elle en a tirés pour former des végétaux et des animaux, la végétation et l'animalisation doivent être des opérations inverses de la combustion et de la putréfaction." De la seconde variante ressort beaucoup mieux l'idée qui, seule, intéresse Bernard dans cette citation, à savoir que "Lavoisier avait nettement aperçu les deux phases du travail vital : la désorganisation ou destruction ... et la création organique", opérations inverses, deux modes de la vie distincts et pourtant inséparables. Voir BERNARD, Leçons sur les phénomènes ..., t. I (1878), p. 128-129.

garde. Un même mot n'est pas obligatoirement un même concept. C'est Bachelard lui-même qui a démontré, avec une maestria incomparable, que le jugement historique sur un concept n'est équitable qu'à la lumière du contexte où ce concept se trouve inséré et qu'en vertu de l'intention directrice des observations ou expériences à laquelle il est associé. Or, les termes "végétation" et "animalisation" n'ont pas le même sens sous la plume d'un Lavoisier et d'un Bernard. Selon Bachelard, "sur le solide terrain de la matière inerte, le phénomène inverse de la combustion n'est pas la végétation, c'est la réduction". A la rigueur, cette critique est valable pour Lavoisier. Elle passe à côté de l'interprétation bernardienne. En citant le passage incriminé, Bernard explique clairement comment il l'entend et en quoi il reprend Lavoisier à son compte : la "combustion" et la "putréfaction", d'une part, - et la "végétation" et l'"animalisation", d'autre part, sont des "opérations inverses" en ce sens que les unes représentent la "destruction" des parties de l'organisme (nous dirions aujourd'hui le catabolisme) et les autres, la "création organique" (ou l'anabolisme, dans la terminologie scientifique actuelle). En considérant la réduction comme le seul phénomène inverse de la combustion, Bachelard s'enferme dans le champ de la chimie inorganique classique et néglige le fait que, pour Bernard et pour les physiologistes de notre époque, la combustion organique est moins une combinaison des molécules simples avec l'oxygène et beaucoup plus une dégradation des macromolécules par un processus d'oxydation. Bref, c'est l'analyse et non la synthèse qui, pour le physiologiste, représente le phénomène essentiel de la combustion organique. Bernard ne pense plus dans l'espace conceptuel d'un Lavoisier et d'un Hassenfratz où l'organisme animal brûle, à la lettre, du carbone et de l'hydrogène. La "végétation" et l'"animalisation" au sens bernardien, c'est-à-dire l'assimilation organique, sont effectivement des opérations inverses de la "combustion".

Si Bachelard a mal choisi son exemple, il n'en demeure pas moins que la philosophie biologique de Bernard comporte des généralisations suspectes. La fameuse idée d'unité des deux règnes est essentiellement

fausse et constitue un obstacle épistémologique, bien qu'elle se soit révélée historiquement fructueuse et en quelque sorte prophétique. Pour préciser notre pensée, il faut, dans ce cas aussi, éclairer les termes par leur contexte et par leur signification opérationnelle. Quand Bernard, lors de ses dernières leçons au Muséum d'Histoire naturelle, déclare qu'il n'y a "qu'une seule manière de vivre, qu'une seule physiologie pour tous les êtres vivants", il est dans le vrai et, même, il devine le dogme sur lequel sera fondée la biologie moléculaire de nos jours. A condition toutefois que nous remplaçons le mot "physiologie" par celui de "biologie", ce qui est conforme au contenu effectif du concept bernardien de "physiologie générale". Mais quand Bernard énonce l'idée d'unité des végétaux et des animaux dans ses premières leçons sur la glycogénèse hépatique ou dans sa thèse de doctorat ès sciences, le contexte est tout autre et la critique de l'ancienne théorie de Dumas et de Liebig n'est pas aussi justifiée qu'on a pris l'habitude de le dire. Dans ce cas, il s'agit bien de la physiologie au sens étroit, c'est-à-dire de l'étude des fonctions organiques. Un glissement dans le niveau structural du sujet étudié sépare les leçons du jeune professeur au Collège de France des leçons du vieux maître au Muséum. Ce qui est vrai au niveau des cellules, n'est pas obligatoirement valable au niveau des organes et a fortiori à celui des organismes. Il existe à la fois une unité et une différence entre les végétaux et les animaux. Appliquer l'idée d'unité au-delà de certaines limites devient un obstacle. La synthèse chlorophyllienne des glucides et la glycogénèse animale ne sont pas des processus identiques, ni même analogues. Là, Bernard s'est fourvoyé. Les cahiers bernardiens sont pleins de réflexions malencontreuses sur la respiration des plantes et sur des sujets similaires. **Erreur** au départ féconde comme idée directrice de certaines expériences ingénieuses, la notion d'identité des fonctions vitales chez tous les êtres vivants reçoit peu à peu le cachet de vérité par la descente vers un niveau de structure plus fondamental et, paradoxalement, devient de plus en plus un facteur gênant dans l'invention et l'interprétation des expériences.

Dans la recherche scientifique, l'érudition est une arme à double tranchant. On connaît en même temps par et contre une connaissance antérieure. Claude Bernard aurait dit à Gambetta : "Ce que nous savons est le grand obstacle à l'acquisition de ce que nous ne savons pas"¹. Dans l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, Bernard explique que le dicton "pour faire des découvertes, il faut être ignorant" est essentiellement faux, bien que recélant une vérité, à savoir "qu'il vaut mieux ne rien savoir que d'avoir dans l'esprit des idées fixes appuyées sur des théories dont on cherche toujours la confirmation en négligeant tout ce qui ne s'y rapporte pas. Cette disposition d'esprit est des plus mauvaises, et elle est éminemment opposée à l'invention. En effet, une découverte est en général un rapport imprévu qui ne se trouve pas compris dans la théorie, car sans cela il serait prévu. Un homme ignorant, qui ne connaîtrait pas la théorie serait, en effet, sous ce rapport, dans de meilleures conditions d'esprit ; la théorie ne le gênerait pas et ne l'empêcherait pas de voir les faits nouveaux que n'aperçoit pas celui qui est préoccupé d'une théorie exclusive"². Bernard prend soin d'ajouter qu'"il ne s'agit point ici d'élever l'ignorance en principe. Plus on est instruit, plus on possède de connaissances antérieures, mieux on aura l'esprit disposé pour faire des découvertes grandes et fécondes. Seulement, il faut garder sa liberté d'esprit..."³

Cette liberté d'esprit, Bernard l'avait au plus haut degré. Il savait changer d'idée comme de vêtement, sans s'attacher sentimentalement au passé. Théoricien du "faillibilisme", il en était encore plus le pratiquant ardent, sacrificateur des théories.

Une distinction nous paraît utile à ce propos : on ne tient pas de la même manière au savoir appris par l'assimilation des idées d'autrui qu'au savoir conquis par une invention personnelle. Certains savants

1. Voir FOSTER, Claude Bernard (1899), p. 206.

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 66-67.

3. Ibid., p. 67.

se défient de leurs propres idées, certains autres les surestiment. "Il y a des gens qui ne croient savoir que ce qu'ils ont appris"¹. Bernard n'appartient certainement pas à cette catégorie d'esprits. Cependant, il admet que de très grands savants peuvent avoir ce penchant au conservatisme. S'il cherche, lui, le bouleversement des idées reçues, certains autres penseurs et expérimentateurs préfèrent approfondir qu'innover. "Il y a des hommes - écrit Bernard - qui s'occupent seulement de chercher la loi de ce qui est connu mais qui ne cherchent pas à connaître du nouveau : Helmholtz et du Bois-Reymond, etc., sont dans ce cas. J'ai voulu représenter le côté d'invention"².

Albert Szent-Györgyi, lauréat du prix Nobel, dont l'activité scientifique ressemble par certains côtés à celle de Bernard (originalité profonde et simplicité apparente des découvertes ainsi que généralisation conceptuelle), explique dans une conférence, avec beaucoup d'humour et de discernement, la répugnance des inventeurs à lire des ouvrages scientifiques, à faire de l'érudition. La motivation des chercheurs du type bernardien n'est point simple curiosité ; ils ne désirent pas savoir mais découvrir. Ce qui les attire, c'est l'inconnu³. Pour ne pas appesantir leur esprit, pour éviter le faux pli historique d'un problème et pour garder une certaine naïveté du regard, nombreux sont les chercheurs qui, systématiquement, ne lisent qu'après coup, dans une seconde phase de leur travail expérimental.

Bernard reconnaît son attachement à ce procédé : "Permettez-moi - écrit-il dans une lettre à son amie Mme Raffalovich - de vous dire, en deux mots, quelle est mon habitude de travailler. Jamais je ne me fais d'opinion d'après celle des autres. Je cherche toujours, au contraire, à concevoir d'abord les choses telles que je les sens et ce n'est qu'après cela que je lis ce qu'on a écrit sur le même sujet"⁴.

1. Ms. 24d, f.62.

2. BERNARD, *Cahier de notes ...* (1965), p. 128.

3. SZENT-GYORGY, "On scientific creativity" (1962), p. 177.

4. Lettre de Claude Bernard à Mme Raffalovich rédigée à St-Julien le 5 octobre 1869. Ms. 3653 de la Bibliothèque de l'Institut à Paris.

Sage précaution, en effet. Mais Bernard est trop lucide pour pouvoir croire à la véritable ingénuité du regard et des sentiments du chercheur. Et une telle virginité ne serait nullement désirable. Les savants ne peuvent faire oeuvre utile que dans la mesure où leurs idées s'insèrent dans la trame intellectuelle de leur temps. Les grands hommes, écrit Bernard, "sont toujours et nécessairement plus ou moins fonction de leur temps". Les connaissances humaines sont enchevêtrées et solidaires les unes des autres et le progrès dans un domaine, même très restreint, n'est jamais l'oeuvre d'un seul individu¹. L'examen détaillé de l'histoire des recherches sur les intoxications oxycarbonée et curarique nous montrera la multiplicité, au premier abord insoupçonnée, des influences subies et exercées par Bernard.

S'il est extrêmement difficile de garder sa liberté à l'égard des idées des autres, c'est-à-dire de pouvoir se libérer du savoir reçu dès que se présente l'occasion propice à de nouvelles idées, il est encore plus ardu d'éviter l'emprisonnement de l'esprit par ses propres idées. Une découverte faite avec éclat, une théorie séduisante trouvée et défendue avec bonheur, voilà ce qui, à la fois, ouvre et ferme les portes à d'autres découvertes et à d'autres théories. Des directions préférentielles sont fixées, des interdits sont posés. On abandonne plus facilement les enfants des autres que ses propres créatures. Le cas de Bernard est très instructif à ce point de vue. Au début de sa carrière physiologique, il croit aux théories de ses maîtres et à ses propres hypothèses imaginées dans le cadre des doctrines admises. Il expérimente pour prouver et non pour renverser. Au lieu de le guider, les expériences le contredisent. "Ce n'est qu'après une longue déception, que j'ai fini par réfléchir et penser que la lutte n'était pas égale et que ma volonté ne ferait pas changer les lois de la nature...²" Alors, le savoir technique et la liberté d'esprit acquis, Bernard fait,

1. Voir BERNARD, La science expérimentale (1878), p. 92. Comparer Introduction (1865), p. 73.

2. BERNARD, Principes de médecine expérimentale (1947), p. 221.

coup sur coup, une série brillante de découvertes. Au fur et à mesure qu'il élabore une vision nouvelle de la physiologie, ses pensées se précisent d'une manière irrévocable. Autant de jalons sur une route glorieuse, ses découvertes constituent autant d'écueils qui empêchent son esprit de se jeter à nouveau à travers champs.

Un exemple suffira. Bernard est passé à côté de la découverte du diabète pancréatique parce que c'est lui-même qui, auparavant, avait démontré le rôle du pancréas dans la digestion des graisses. Il a noté chez des chiens dépancréatisés, tous les principaux symptômes cliniques du diabète¹; il a même fait des analyses chimiques de leurs produits d'excrétion, mais en cherchant les troubles exclusivement du côté du métabolisme lipidique. C'est dans le foie et non pas dans le pancréas que devait se trouver la lésion primaire du diabète. Sinon, il aurait fallu changer des théories particulièrement chères. Certes, s'il avait saisi le fait que l'ablation du pancréas provoque les symptômes du diabète, Bernard n'aurait pas hésité à sacrifier ses vues théoriques, mais cela n'empêche pas que, dans la réalité, les théories avaient obnubilé la sérénité de son regard.

Remarques sur le rôle du hasard et de l'erreur

A plusieurs reprises Claude Bernard s'est plu à souligner le rôle du hasard dans la genèse des découvertes scientifiques. Trois citations suffiront pour préciser son point de vue :

"Les idées expérimentales naissent très souvent par hasard et à l'occasion d'une observation fortuite. Rien n'est plus ordinaire, et c'est même le procédé le plus simple pour commencer un travail scientifique. On se promène, comme l'on dit, dans le domaine de la science, et l'on poursuit ce qui se présente par hasard devant les yeux. Bacon compare l'investigation scientifique à une chasse ; les observations qui se présentent sont le gibier. En continuant la même comparaison, on peut ajouter que, si le gibier se présente quand on le cherche, il

¹. Bernard a constaté la polyurie, la polydipsie, l'adynamie et l'amaigrissement sans parvenir pour autant à la bonne diagnose. Il faut dire qu'une péritonite masquait la vraie nature de ces symptômes. Voir Ma. 7h, p. 17-24 et 39-47.

arrive aussi qu'il se présente quand on ne le cherche pas, ou bien quand on en cherche un d'une autre espèce¹."

"Toutes les connaissances humaines ont forcément commencé par des observations fortuites. L'homme ne pouvait en effet avoir la connaissance des choses qu'après les avoir vues, et la première fois c'est nécessairement par hasard qu'il a dû les voir²."

"Quelque part M. Trousseau dit que le médecin est empirique parce que les remèdes sont trouvés par hasard et non par le raisonnement ; il cite la découverte du quina. Mais c'est toujours par hasard que tout commence. La science ne vient qu'après et elle raisonne sur ce que le hasard a montré. Le premier qui a vu la lune, c'est par hasard ; le premier malade qu'on voit, c'est par hasard. Le tout consiste à ne pas rester dans ces rencontres du hasard ...³"

D'après ces déclarations, l'aléatoire de l'investigation scientifique se situe à deux niveaux : aussi bien au niveau de l'humanité qu'à celui de l'homme. Il y a des rencontres historiques et des rencontres personnelles. L'expérience individuelle du chercheur est en quelque sorte la répétition des phases par lesquelles la science tout entière a dû passer au cours de sa constitution historique⁴. Le hasard y intervient parce qu'il faut commencer et parce qu'il n'y a pas de raison valable pour commencer par un bout plutôt que par un autre.

Le hasard est la condition du début, la tare originelle. Pour la science et pour le chercheur, l'important est de s'en sortir, de le dépasser. Tel qu'il est conçu par la philosophie bernardienne, le hasard doit être banni de la science. Dans la phylogenèse de la science et dans l'ontogenèse de la découverte, l'événement aléatoire appartient

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 266.

2. Ibid., p. 334.

3. BERNARD, Principes ... (1947), p. 51.

4. Loin de Bernard l'idée que l'histoire telle qu'il la raconte pourrait être, en partie du moins, la projection de son propre développement intellectuel.

à la préhistoire.

Pour ne pas être dupe d'une terminologie qui s'est égarée, il faut distinguer le hasard extérieur, c'est-à-dire le fait accidentel, du hasard psychologique, nom donné improprement à la rencontre apparemment fortuite de deux idées. Le "hasard" de ce dernier type n'en est pas un : si les lois et les conditions psychologiques des associations heureuses ne nous sont point connues, il n'en résulte pas que ces liaisons soient aléatoires. Assurément, ce faux hasard intervient pour ainsi dire dans chaque découverte et constitue ce qu'on appelle l'"éclair de pensée", l'eurêka d'Archimède¹.

Le hasard n'est ni dans l'esprit, ni dans les faits observés. Il est dans la conjonction de deux trajectoires dont le déterminisme est séparé. Il y a voir et voir. Voir la lune, voir un malade ou voir la pomme qui tombe, ce n'est pas vraiment cela qui fait naître ou qui oriente une investigation scientifique. Il faut que l'observation soit faite par un homme qui se trouve dans un état d'esprit particulier, à un moment précis de l'histoire de l'humanité et de son histoire individuelle.

Élément essentiel de la "préhistoire", le hasard joue un rôle moindre dans les sciences dites exactes ; son importance "s'accuse surtout dans les sciences naturelles, et, parmi celles-ci, dans les moins avancées comme la biologie et principalement dans les terrains vagues qui forment les confins de la science"². Claude Bernard partage cet avis. Selon lui, le hasard n'est fécond que là où persiste l'empirisme, cet état primordial et naïf de l'investigation scientifique. "L'empirisme

1. Voir TATON, Causalités et accidents de la découverte scientifique (1955), p. 69.

2. MENTRE, "Le hasard dans les découvertes scientifiques d'après Claude Bernard" (1904), p. 672. La même opinion est développée par SOURIAU, Théorie de l'invention (1881). Des cinq exemples cités par Taton pour illustrer l'intervention du hasard dans l'invention scientifique trois viennent de la médecine, un se situe aux confins de la physiologie et d'une branche non encore constituée de la physique (le galvanisme), et un appartient à la physique. Voir TATON, Op. cit., p. 69-82. Cf. BEVERIDGE, Art of scient. investigation (1950), p. 27-40.

ne disparaît jamais complètement d'aucune science ... En physique et en chimie, il est des parties où l'empirisme existe encore ; ce qui le prouve, c'est que tous les jours on y fait des découvertes par hasard, c'est-à-dire imprévues par les théories régnantes¹. " N'étant pas exclu de la physique et de la chimie, le hasard intervient a fortiori en physiologie et, d'après Claude Bernard, domine encore dans la médecine de la première moitié du XIX^e siècle.

Les exemples que Bernard cite à l'appui de sa conception du hasard en tant que facteur du progrès scientifique peuvent être classés en deux groupes. Dans les exemples du premier groupe, un fait se présente sans préparation au chercheur qui, à propos de ce fait, n'attend rien de particulier. C'est le cas de l'observation de la différence d'aspect entre les urines des lapins élevés au laboratoire et celles des urines des lapins venant du marché. Comme l'on sait, cette observation fortuite fut le point de départ des découvertes sur la nutrition des carnivores et des herbivores et, en dernière analyse, de l'explication de la fonction exocrine du pancréas.

Dans les situations décrites à l'aide des exemples de ce groupe, l'esprit du chercheur est, en principe, libre de préjugés. Il serait faux de prendre cette affirmation à la lettre. Le fait nouveau n'est important qu'en fonction des préjugés de l'observateur. A condition que ces préjugés ne soient pas des idées fixes. L'observateur confronte le fait nouveau et le réseau de ses connaissances anciennes ; il en ressent un malaise ; il constate que ce fait trouble la série de ses déductions et rompt les habituelles associations d'idées. C'est là tout l'intérêt d'une rencontre : montrer un fait auquel on n'aurait jamais pu penser. Et la découverte commence quand on se pose la question de savoir pourquoi n'a-t-on jamais pu penser à ce fait-là. Si, à la rigueur, c'est le hasard qui présente un fait, c'est néanmoins au chercheur qu'il revient de le saisir et de l'exploiter. "Le hasard ne favorise que les esprits préparés" (Pasteur).

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 335.

Du point de vue méthodologique, ces exemples du premier groupe se rapprochent de ce que Bernard appelle les "expériences pour voir". Bernard se réfère tout particulièrement aux débuts de ses recherches sur l'oxyde de carbone et sur le curare. Là aussi, l'esprit du chercheur est supposé être libre de toute idée préconçue relative aux faits qu'il observera. Mais peut-on parler de hasard quand l'expérience est provoquée par une décision et quand l'attention est concentrée sur un événement ? A notre avis, ce n'est plus une rencontre ; c'est le rendez-vous avec une inconnue.

Dans les exemples bernardiens du second groupe, le hasard consiste dans la présentation inopinée d'un fait en contradiction avec la théorie préalablement admise ou tout à fait étranger à l'idée directrice de la recherche. L'exemple le plus significatif d'événement fortuit est encore celui qu'a légué Aristote et rappelé Diderot : découvrir un trésor en creusant la terre, ou, en termes abstraits, poursuivre un but et en atteindre un autre. Dans l'oeuvre de Bernard, les exemples de ce genre abondent. Il cite en premier lieu sa découverte de la glycogénèse hépatique. Une analyse de cet exemple à l'aide du journal de laboratoire de Bernard confirme et même renforce l'idée que le point tournant de la découverte est un événement totalement inattendu, encore que les manuscrits localisent la surprise à un endroit du récit différent de celui suggéré par le texte imprimé¹. Un bel exemple de ce genre est la découverte de la "piqûre sucrée"; résumée tout à fait "à côté", lors de recherches commencées dans le but de trancher une difficulté particulière de la physiologie nerveuse, à savoir le désaccord entre les observations de Magendie et celles de Longet sur le comportement des animaux après section unilatérale des pédoncules cérébelleux².

1. Voir GRMEK, "La glycogénèse et le diabète ..." (1968); GRMEK, "First steps in Claude Bernard's discovery of the glycolytic function of liver" (1968).

2. GRMEK, "Examen critique de la genèse d'une grande découverte : la piqûre diabétique de Claude Bernard" (1966).

Malgré l'ambiguïté de certaines de ses déclarations, Bernard était profondément convaincu que le hasard n'explique rien. Pour parler avec Lucrèce et avec un maître récent de la biologie moléculaire, le hasard est partout - en physique, en biologie, en psychologie, en sociologie - accouplé à la nécessité. Le physiologiste philosophe qui considère le déterminisme comme le premier principe de la science est contraint de soumettre le hasard aux lois, et non l'inverse.

La science n'est pas un chaos de faits. "L'empirisme - écrit Bernard - peut servir à accumuler les faits, mais il ne saurait jamais édifier la science. L'expérimentateur qui ne sait point ce qu'il cherche ne comprend pas ce qu'il trouve¹". Nous avons vu que, pour Bernard, le hasard ne peut intervenir pour orienter la recherche scientifique que dans la mesure où une branche de la science est encore embarrassée par les vestiges de l'empirisme. Il faut savoir ce qu'on cherche, et ce savoir n'est point un hasard. Même si l'on trouve le contraire de ce que l'on cherche, on ne peut le trouver qu'à partir de ce que l'on cherche². Savoir ce que l'on cherche, voilà la différence essentielle entre la science et l'empirisme.

Bernard est particulièrement conscient du fait que, pour le progrès de la science, "le côté imprévu est toujours plus fécond que le côté prévu, parce que la contemplation des phénomènes naturels est plus instructive que l'idée que nous nous en faisons³". Pour réussir dans l'investigation physiologique, il faut "avoir l'esprit et les yeux attentifs à tous les phénomènes qui pourront naître intercurrentement, qu'ils soient en faveur de la théorie ou contre elle". Les découvertes peuvent être prévues ("elles se réalisent d'autant mieux que les sciences sont plus avancées") ou imprévues, "surgissant inopinément dans l'expérimentation". Bernard est fier de ce qu'il lui ait été "donné de faire en physiologie quelques-unes de ces découvertes imprévues", si rares et précieuses quand une branche de la science est

1. BERNARD, Rapport sur les progrès ... (1867), p. 131.

2. Voir CANGUILHEM, "Un physiologiste philosophe : Claude Bernard" (1967), p. 560.

3. BERNARD, Leçons sur ... les liquides de l'organisme (1859), t. I, p. 5.

constituée. "Nous croyons le devoir - dit-il - à ce que nous nous sommes toujours placé dans cette disposition d'esprit qui n'accorde aux théories physiologiques qu'une valeur essentiellement relative et entièrement subjective¹."

Bernard doit aussi son succès à une attention apparemment diffuse et en vérité toujours à l'affût de l'inattendu. Il avait, selon une expression de Paul Bert, des yeux tout autour de la tête. Mais alors le rôle du hasard dans ses découvertes nous paraît bien mince. D'une part, considérant le très grand nombre des expériences faites par Bernard, nous constatons toute l'étendue des phénomènes qu'il devait obligatoirement, un jour ou l'autre, rencontrer. D'autre part, dans son cas, le hasard n'apportait pas des faits extraordinaires dans un champ de vision étroit. C'est Bernard qui transformait en extraordinaires des faits courants, qui voyait où les autres étaient aveugles.

"On m'a dit - note Bernard dans son cahier - que je trouvais ce que je ne cherchais pas, tandis que Helmholtz ne trouve que ce qu'il cherche²". Ou encore : "Pasteur ne voit que ce qu'il vise³."

Bernard griffonne aussi cette "idée à développer" : "Poser en fait qu'on n'a jamais fait une découverte en la cherchant directement. Exemples sur tous les points : Oersted ; voir dans Spallanzani, etc."⁴

1. BERNARD, Leçons sur la physiologie expérimentale ... (1855), t. I, p. 16-17.

2. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 145.

3. Ms. 21c, Programme du cours de 1877-1878. Bernard songe surtout aux recherches de Pasteur sur la fermentation.

4. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 149. La découverte des phénomènes électromagnétiques par Christian Oersted (1820) est très souvent citée comme exemple classique du rôle joué par le hasard. C'est ce que Bernard a pu lire dans presque tous les ouvrages de son temps consacrés à l'histoire des sciences. Or, les opinions récentes sur ce sujet ne sont plus aussi affirmatives. La découverte d'Oersted apparaît aujourd'hui comme une conséquence logique du développement historique et non pas comme un événement aléatoire. Voir à ce sujet HERMANN, "Die historische Relativität naturwissenschaftlicher Erkenntnis" (1969), p.3-10.

Plusieurs milliers de pages remplies de comptes rendus d'expériences innombrables, d'observations les plus variées et de méditations les plus hardies témoignent de cette caractéristique peu commune de Claude Bernard : en effet, il cherchait non seulement ce qu'il cherchait, mais aussi ce qu'il ne cherchait pas. Ce n'est pas une boutade. Nous voulons simplement dire que son attention n'était pas limitée à la seule direction consciemment définie de son travail.

Il devient clair alors pourquoi le succès de ses recherches dépendait si peu de son point de départ dans chaque cas concret. Connaissance d'un fait, manque d'informations (les "expériences pour voir"), pressentiment génial de la solution, théorie correcte ou hypothèse fausse, chacun de ces points de départ était également bon et n'affectait que très peu le résultat final. Bernard cite avec son plein consentement l'opinion de Priestley, selon laquelle "c'est même en poursuivant de fausses lueurs qu'on peut découvrir des vérités importantes"¹. "On peut faire - s'exclame Bernard en commentant un ouvrage d'histoire de la philosophie - de grands progrès avec une théorie fausse"².

Le réarrangement rationnel du processus de la découverte

Le schéma bernardien : observation → hypothèse → expérience, nous paraît correct seulement en tant que modèle simplifié, élément d'un enchaînement n'aspirant à représenter la réalité qu'en première approximation. Le processus réel de la découverte est un jeu continu d'actions et de rétroactions entre la pensée et l'observation, entre la théorie et la pratique. L'une ne va pas sans l'autre. Si l'enchaînement se fait comme l'indique le schéma de Bernard, il ne consiste certainement pas en une seule série linéaire de triplets mais dans la superposition de plusieurs séquences enchevêtrées.

-
1. BERNARD, Leçons sur ... les liquides de l'organisme (1859), t. I, p. XII.
 2. BERNARD, Philosophie (1937), p. 13.

Le vécu ne peut pas être totalement exprimé par le langage. Les concepts n'ont pas la plénitude des événements. Le récit est obligatoirement un raccourci du vécu, mais il n'est pas seulement sa simplification par omission du négligeable et du secondaire ; il est essentiellement un réajustement rationnel.

Entre le processus de la découverte et sa description postérieure, il y a, dans une certaine mesure, le même rapport qui existe entre la vie et le théâtre. Sur la scène, chaque mot, chaque geste doit servir à l'action, doit s'enchaîner dans un tout. Les temps morts, on les évite ou on les utilise exprès pour des effets psychologiques. La recherche scientifique est, ne l'oublions pas, une partie de la vie vraie : l'inutile et le secondaire y submergent souvent l'essentiel, l'action ne progresse pas en ligne droite, la logique de ses enchaînements n'est ni celle de Descartes ni celle de Shakespeare.

Dans un ouvrage tout récent, trois auteurs, économistes et juristes de profession, qui se sont penchés sur les documents de première main concernant la genèse de soixante-dix inventions modernes, constatent un phénomène typique et rarement absent : la distorsion a posteriori des faits historiques par les inventeurs eux-mêmes et par leurs historiens immédiats¹. Quiconque a travaillé sur ce genre de matériel historique et a eu l'occasion de comparer les notes et les témoignages strictement contemporains de certaines phases des événements avec des récits synthétiques et des mémoires, a été frappé par la simplification et l'idéalisation progressive de la présentation du processus créateur. Finalement, le développement historique est exposé comme une marche continue et logique vers un but précis. Les faux-pas et les piétinements n'interviennent que comme des astuces théâtrales

1. JEWKES, SAWERS et STILLERMAN, The sources of invention, 2^e éd. (1969), p. 71-72. Etienne WOLFF (Les chemins de la vie, 1963, p. 38-39) trace d'une façon admirable la route tortueuse qu'emprunte la recherche scientifique et souligne la simplification a posteriori du travail expérimental.

pour rehausser l'intérêt et la valeur de la réalisation finale. La découverte résulterait d'un programme, ou, au moins, d'une démarche raisonnable. Et pourtant, dans la réalité, que de faux espoirs, que de petits progrès, que de retours en arrière, que de frustrations et, surtout, que d'actions illogiques. Le succès survient parfois au moment où il semble le plus improbable, mais jamais sans incubation et sans effort. Dans la publication de leurs souvenirs, les inventeurs se plaisent à imaginer leurs réalisations comme autant de coups de théâtre surprenants à première vue mais disposés sur une trajectoire logique et n'étant, en fin de compte, que le résultat de déductions brillantes¹.

En regardant de près, on s'aperçoit que l'erreur historique la plus commune est l'inversion chronologique de certains faits ou de certaines pensées. Freud a déjà remarqué que "l'ordre chronologique est toujours l'élément le plus vulnérable des souvenirs et celui qui subit le premier l'effet du refoulement"².

Le déroulement temporel est l'une des caractéristiques essentielles du vécu. Chaque découverte est faite dans un temps réel. Or, le raisonnement logique, dans sa présentation après coup, se place hors du temps. Bien entendu, la démonstration d'une découverte est nécessairement articulée selon un certain ordre chronologique, et son exposé se déroule dans le temps ; mais ne nous laissons pas tromper par cette similitude des structures : le temps du vécu n'est pas de même sorte que le temps du récit. Les conclusions d'un syllogisme sont données en même temps que les prémisses. La démonstration, après coup, d'une découverte forme un ensemble dont on ne saurait nier la contem-

1. Les autobiographies de biologistes illustres sont, hélas, assez rares. Rappelons à ce propos les confessions de Darwin (1888), Koelliker (1899), Nicolle (1932), Cannon (1945), Setchenov (1945), Bataillon (1955), von Frisch (1957), Ramon (1961) et Selye (1964). Très souvent, la publication originale des résultats d'une recherche est déjà, dans un certain sens, un récit autobiographique (par exemple les écrits de Pasteur, de Beaumont ou de Pavlov).

2. FREUD, Cinq psychanalyses (1907), p. 9.

poranéité dans l'esprit du créateur.

L'homme qui vit, l'expérimentateur qui pense et qui observe, ne connaît pas le chaînon futur de ses actes. Par contre, le dénouement de l'histoire qu'on raconte est connu dès le début du récit et, boucle cybernétique, il façonne le commencement.

Dans la réalité, le chercheur veut se convaincre lui-même ; dans la publication de ses résultats, il veut convaincre les autres, ce qui n'est point la même chose. Il est instructif de constater que, dans la très grande majorité des cas, les preuves utilisées pour convaincre les autres diffèrent sensiblement de celles par lesquelles s'est formée la conviction intime de l'auteur lui-même. Ces considérations nous font mieux entrevoir pourquoi, dans la reconstitution rationnelle de la découverte, faite en toute bonne foi par chaque créateur, l'ordre chronologique se plie aux exigences de l'ordre logique. Et, l'arrangement qui est fait pour rendre plus intelligible une expérience personnelle et, pour persuader les autres, finit par s'imposer au créateur lui-même. Le récit ou le souvenir du récit se substitue au souvenir du vécu.

Dans tous les cas où Bernard raconte ses découvertes en se fiant à sa mémoire, il trahit la réalité. Pour être plus précis, disons que son récit diffère par certains points, et non les moindres, de ce que relatent les documents strictement contemporains des événements en question. Il serait facile de dresser un bilan des distorsions de la "vérité historique" dans les textes de Bernard et de l'utiliser ensuite comme un acte d'accusation. Rien ne serait plus injuste. Bernard ne falsifie pas. Sa bonne foi ne fait pas l'ombre d'un doute. Il y a même plus : le réarrangement des souvenirs de Bernard est l'une des facettes de son génie créateur. C'est la partie intégrante d'un processus mental qui fait sa grandeur et son originalité. C'est un corollaire du réarrangement perpétuel des connaissances qui s'opérait dans son esprit.

Les motivations et les attitudes de Bernard sont profondément antihistoriques. Le déroulement réel des événements ne l'intéresse guère en tant que tel, par pure curiosité de savant, mais en tant qu'enseignement, leçon pour le présent et pour l'avenir. "Dans aucune branche des connaissances humaines - déclare Bernard - l'histoire ne doit être un objet de curiosité stérile ; elle est partout un point d'appui pour marcher en avant et réaliser de nouveaux progrès¹." Le regard de Bernard se retourne en arrière seulement en fonction des besoins actuels.

A ce point de vue, très significative nous paraît sa répugnance à consulter ses anciens papiers et ses publications. Il se cite toujours de mémoire, d'où de nombreuses affirmations erronées et des dates involontairement faussées.

En regardant de près toutes ses incursions historiques, force est de constater un parti pris très net : aussi bien dans sa propre histoire que dans l'histoire des sciences, Bernard cherche avant tout des arguments et non pas des renseignements. Il ne se lance pas dans l'histoire pour se renseigner mais pour mieux enseigner ses idées aux autres. Les conclusions de ses aperçus historiques ou biographiques, il les apporte d'avance.

Dans une note manuscrite, Bernard a honnêtement reconnu son parti pris et sa foi en la disparition de l'histoire d'une science constituée : "Il vaut mieux que ce soient les autres que soi-même qui fassent l'histoire des découvertes. Cela n'avance pas la science. Et puis quand la question est éclaircie tous les noms disparaissent. Et enfin tous les noms disparaîtront plus tard parce qu'une question sera comprise dans une plus générale, et enfin la science en se perfectionnant devient de plus en plus impersonnelle. Il n'en est pas moins de l'art qui reste toujours personnel²." On retombe dans

1. BERNARD, Rapport ... (1867), p. 131.

2. Ms. 24 d, f. 114.

la paraphrase du célèbre: "l'art, c'est moi ; la science, c'est nous" (V. Hugo).

Nous avons soutenu que la partie générale de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale est fondée sur des exemples qui se trouvent dans ce livre relégués en une sorte d'annexe. Ils seraient moins l'illustration des idées bernardiennes sur la méthode scientifique que l'origine même de sa méthodologie. Et nous venons de déclarer que Bernard, en racontant ses découvertes, apporte d'avance l'enseignement qu'il prétend en tirer. Nos deux thèses ne sont-elles pas en contradiction ?

Pour dissiper ce semblant de contradiction et pour éviter des malentendus éventuels, il est utile de préciser que, dans notre interprétation, la méthodologie explicite de Bernard se fonde sur le vécu des exemples évoqués et non sur leur récit. Tels qu'ils sont consignés dans la troisième partie de l'Introduction, les exemples de Bernard sont effectivement postérieurs à l'élaboration des généralités. Ils en subissent les conséquences. La lecture de l'Introduction en sens inverse ne reçoit sa justification entière que par la connaissance de la véritable histoire des découvertes bernardiennes. Là réside l'intérêt principal de notre entreprise.

A la recherche du vécu de la découverte

Avant d'entreprendre l'analyse détaillée des exemples concrets, rappelons brièvement, à titre préliminaire, quelques-unes des conditions et circonstances psychologiques de la découverte scientifique. Il nous importe ici de dégager les opinions personnelles de Claude Bernard sur sa propre façon de penser et d'agir ainsi que sur les particularités psychologiques du chercheur en général. Les résultats de cette introspection, nous les compléterons par quelques témoignages, hélas trop rares, sur le comportement de Bernard face à un problème scientifique, mais nous réservons pour une occasion ultérieure la confrontation de ces données avec les résultats de l'examen historique

et épistémologique des découvertes bernardiennes.

"Comment l'avez-vous trouvé ?" demandait-on à un chercheur.
 "En y pensant toujours", répondit-il. C'est ce que Bernard appelle¹
 "la force des hommes qui pensent toujours à la même chose"². Il faut
 continuellement penser aux problèmes dont on cherche la solution, tra-
 vailler au laboratoire sans cesse, expérimenter sans relâche. En bref,
 c'est la fameuse recette d'Edison sur le rapport des pourcentages de
 transpiration et d'inspiration qu'exige la réussite d'une invention.

Bernard était un chercheur infatigable, un travailleur obsédé. Le
 nombre des animaux sacrifiés par lui chaque jour atteint une moyenne
 très élevée, vraiment surprenante. Les dimanches ou les jours fériés,
 il travaillait sans son garçon de laboratoire et sans son préparateur,
 au ralenti mais sans interruption. Certaines de ses expériences por-
 tent la date du 25 décembre ou du Jour de l'An.

Quiconque parcourt les notes manuscrites de Bernard doit être frappé
 par la répétition presque obsessionnelle de certaines phrases, de cer-
 taines idées. Bernard ruminait sans cesse les mêmes problèmes. L'his-
 toire de sa pensée est un exemple extraordinaire de la persistance des
 questions fondamentales et du remaniement perpétuel des réponses. Par
 exemple, ses dernières conférences et ses dernières notes traitent
 du suc gastrique, sujet de ses premiers travaux scientifiques et de sa
 thèse pour le doctorat en médecine. Quand il corrigeait les épreuves
 de ses publications, il ne pouvait pas s'empêcher d'introduire, à cha-
 que lecture, des modifications et des considérations nouvelles. L'exem-
 ple extrême d'un tel remaniement est son discours à l'Académie Française,
 qui, dans sa forme définitive, demeure fidèle à la trame primitive et
 aux problèmes posés initialement sans conserver pour autant la moindre
 phrase du premier projet. Le texte de ce discours fut soumis à plu-

1. Voir MOLES et CAUDE, Créativité et méthodes d'innovation (1970).
 2. Ms. 11, p. 65.

sieurs rédactions successives et, finalement, il fut encore retouché sur les placards de sorte que la version imprimée ne correspond pas tout à fait au discours réellement prononcé.

Dans les notes de Bernard, les réponses à une question reviennent comme les refrains d'une chanson, mais avec chaque couplet il y a quelque chose de nouveau, de différent. Les refrains varient. Sur cette population des réponses, l'expérimentation agit comme la sélection sur des mutations. Ainsi, la pensée de Bernard progresse ; l'imagination la fait varier autour de certains thèmes et la critique expérimentale donne une direction à ces variations.

Bernard accorde à la philosophie l'honneur douteux d'être l'animatrice de la recherche scientifique. N'apportant jamais la solution satisfaisante, la philosophie maintient chez le savant "cette excitation constante qui est donnée par l'aiguillon de l'inconnu". La réponse définitive, c'est la mort de la recherche. "Il faut donc empêcher - écrit Bernard - que l'esprit, trop absorbé par le connu d'une science spéciale, ne tende au repos ou ne se traîne terre à terre, en perdant de vue les questions qui lui restent à résoudre. La philosophie, en agitant la masse inépuisable des questions non résolues, stimule et entretient ce mouvement salutaire dans les sciences, car, dans le sens restreint où je considère ici la philosophie, l'indéterminé seul lui appartient, le déterminé tombant nécessairement dans le domaine scientifique¹." En somme, Bernard apprécie la philosophie en premier lieu comme une sorte d'épine dans le talon du chercheur : sans rien apporter de positif, elle est utile parce qu'elle oblige à changer constamment de place. L'important, c'est de bouger, de ne pas se contenter du savoir acquis. Peu importe si l'on va en boitant ou en courant, à condition que ce soit dans la bonne direction.

Savoir reconnaître la bonne direction des recherches, toute la difficulté est là. D'après Bernard, c'est une affaire de sentiment où la logique n'intervient qu'a posteriori.

1. BERNARD, La science expérimentale (1878), p. 88-89.

"Ce n'est pas d'écrire facilement ou faire facilement, c'est d'avoir le sentiment du bien ; je l'ai. On y arrive toujours. C'est la chose essentielle¹."

Plusieurs textes de Bernard révèlent que, dans son propre cas, la motivation de la recherche ne pouvait pas être une simple curiosité rationnelle, le désir intellectuel de connaître l'inconnu. Un certain raisonnement philosophique pouvait justifier sa flamme sacrée mais ne l'expliquait pas et ne l'attisait pas. Sa vocation de chercheur avait une source irrationnelle dans les profondeurs de son être.

D'après Szent-Györgyi, l'occupation du chercheur est, "en quelque sorte, une chose passive, comme attraper un rhume²". Le problème se saisit de l'homme plus que celui-ci ne le choisit ; il se manifeste tout à fait comme une maladie dont le savant veut se libérer en cherchant la solution. En effet, certaines déclarations de Bernard laissent supposer qu'il ressentait, au moins de temps en temps, cette passivité d'esprit et ce détachement à l'égard des problèmes qui l'habitaient.

Bernard décrit une sorte de dédoublement de son être en une partie qui pense et en une autre qui se regarde penser : "Les idées se développent spontanément dans l'esprit et, quand on se laisse aller à ses idées, on est comme un homme à la fenêtre qui regarde aller les passants. On regarde donc en quelque sorte passer ses idées. Cela n'exige aucun effort ; cela a même un grand charme. Là où est le travail, la fatigue, c'est d'arrêter l'idée au collet, comme on arrêterait le passant malgré son désir de fuir, de la retenir, de la fixer, de lui donner son caractère, etc.³"

Il lui arrivait de penser à haute voix. Son discours devenait alors confus et ses auditeurs ou interlocuteurs avaient du mal à le suivre.

1. Ms. 11, p. 65.

2. SZENT-GYÖRGYI, "On scientific creativity" (1962), p. 176.

3. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 89.

Plusieurs témoignages nous renseignent à ce propos.

Écoutons Paul Bert : "Dans la narration épisodique, on le trouve souvent traînant et confus ; mais qu'un problème difficile se pose, que la pensée soit forcée de se replier comme pour vaincre un obstacle ou prendre un élan, alors il se serre, s'épure, s'accroît en formules précises, souvent en paroles imagées. Tel il était dans ses livres, tel Claude Bernard dans ses cours, dans ses conversations. Sa pensée n'était point docile à parler toutes les langues et jouer tous les rôles ; et jamais il ne fit rien pour la discipliner à quelque convention d'habitudes sociales ou de métier. Que si elle s'échappait, il la suivait sans révolte, laissant là le discours languissant, la leçon confuse, et ne prêtant plus oreille qu'à ce qu'elle lui disait tout bas ; mais si elle s'intéressait à la chose actuelle, alors ce professeur ou ce causeur, tout à l'heure pénible et diffus, se réveillait vivant, ingénieux, clair, éloquent, avec des mouvements surprenants et soudains, et toujours avec les deux qualités du vrai génie, l'aisance et la bonne foi¹."

D'après Renan : "Bernard pensait en parlant ; il pouvait en résulter par moments un peu de confusion. L'objection lui venait, le troublait. Les pensées se heurtaient dans sa tête ; au milieu d'une exposition, l'idée d'une expérience lui traversait l'esprit, l'arrêtait court, le rendait distrait. Mais tout à coup la lumière éclatait ...²"

Avec des pensées si peu dociles et si peu domptées, Bernard fut un élève moyen³, un enseignant médiocre, sinon lamentable⁴, et un

1. BERT, "Claude Bernard" (1878).

2. RENAN, Discours ... (1879), p. 19-20.

3. Aucune distinction au collège ; difficultés avec le baccalauréat (échec la première fois ; reçu la seconde fois : mathématiques et physique "très faible", philosophie et histoire "passable", composition "faible") ; deux premiers examens de médecine avec la mention "très satisfaisant" ; en 1839, reçu 26e sur 29 élus au concours d'internat des hôpitaux de Paris ; trois examens finals de médecine avec "très satisfaisant" ; étudiant moyen, consciencieux, sans grand éclat ; en 1843, promu docteur en médecine avec une thèse "extrêmement satisfaisante" (mais c'est un travail de recherche et non un examen de connaissances).

chercheur génial. Le succès de ses cours au Collège de France tient au fait que l'enseignement y est intimement lié à la recherche. Quand il doit résumer et expliquer les idées des autres, Bernard patauge et s'embrouille¹, mais dès qu'il s'agit d'exposer ses propres pensées et de commenter ses expériences, le professeur malhabile cède la place à un savant envoûtant, fascinant.

Psychologiquement, Bernard est l'antipode d'un Fontenelle, homme d'intelligence supérieure, écrivain admirable et penseur saisissant toutes les nuances de la pensée d'autrui ou, en bref, comme le dit Voltaire, le premier de son temps parmi ceux des savants qui n'eurent pas le don d'invention. Chez Bernard, au contraire, c'est ce don d'invention qui lui assure le premier rang parmi les chercheurs de son temps.

Evidemment, il ne suffit pas de travailler et de penser sans cesse à un problème pour être sûr de le résoudre. Comme l'a remarqué Diderot : "Parmi les manoeuvriers d'expériences, il y en a de bien malheureux : l'un d'eux emploiera toute sa vie à observer des insectes et ne verra rien de nouveau ; un autre jettera sur eux un coup d'oeil en passant, et apercevra le polype ou le puceron hermaphrodite²."

Suite des notes de la p. 77.

4. En 1844, Bernard ne réussit pas au concours d'agrégation, ses qualités d'enseignant étant considérées comme insatisfaisantes. Nommé professeur de physiologie générale à la Sorbonne (1854), Bernard y donna des leçons à la fois estimées par les savants et critiquées par les étudiants.

1. Un exemple suffira : après la publication du Rapport (1867), plusieurs biologistes accusèrent Bernard d'avoir mal compris et déformé leurs idées. Le différend avec C. Dareste est typique. En toute bonne foi, Bernard s'était grossièrement trompé dans son exposé des recherches tératologiques en France.

2. DIDEROT, Pensées de l'interprétation de la nature, 1754, § 16 ; voir DIDEROT, Oeuvres philosophiques (1956), p. 190.

Nous avons cité ce texte de Diderot, d'une part pour illustrer une vérité évidente (il est des savants qui découvrent et d'autres qui, quoi qu'ils fassent, ne découvrent rien d'important), et, d'autre part, pour attirer l'attention sur deux fausses opinions communément répandues. Diderot utilise ici l'adjectif "malheureux" dans le sens de "malchanceux" ; or, les découvertes ne sont jamais ratées par manque de chance, mais par incapacité de la saisir. L'obstacle est dans l'esprit du savant et non pas dans les phénomènes observés. Par ailleurs, la découverte ne se fait jamais par un simple coup d'oeil jeté en passant. Ce coup d'oeil existe, bien entendu, mais il n'est pas aussi simple qu'on veut nous le faire croire. Et, derrière ce coup d'oeil, il y a toujours un long travail préparatoire. Voir un polype ou un puceron hermaphrodite, n'est pas difficile, mais c'est aussi sans conséquences. Les découvrir en les apercevant, c'est-à-dire intégrer cette observation dans un ensemble de connaissances systématisées, voilà un bel exploit qui ne saurait être fait "en passant". Aussi bien dans le cas du polype de Trembley que dans celui de puceron de Bonnet, la découverte ne résulte aucunement d'un intérêt accessoire de ces chercheurs.

Revenons à l'essentiel de la remarque de Diderot : pour découvrir, il faut un don particulier. Cependant, le "don d'invention" est une notion trop vague, sans valeur opérationnelle. Sans une analyse concrète, l'explication de l'invention (ou découverte) par un don d'inventer (ou d'observer) risque le ridicule moliéresque.

A notre connaissance, Claude Bernard ne s'est jamais prononcé sur les conditions internes particulières responsables de ses succès. Malgré de nombreux superlatifs, les notices nécrologiques de Bernard ne comportent aucune opinion sur les sources de son génie. Bert analyse brièvement et lucidement le comportement de son maître et les caractéristiques de son génie. Renan, dans son discours de réception à l'Académie Française, trace un portrait psychologique de Bernard, sans préciser toutefois pourquoi ce savant semblait pouvoir découvrir

plus simplement et plus facilement que les autres.

Deux biographes récents méritent d'être cités à ce propos, car ils expriment succinctement ce qui, à leur avis, caractérise la puissance créatrice de Bernard. D'après Jean Rostand, Claude Bernard "possédait lui-même, à un degré peu souvent égalé, les hautes qualités dont il analyse le jeu et légifère l'emploi : l'imagination vive et juste, le don de saisir des rapports imprévus entre les phénomènes, la puissance d'observation qui permet d'apercevoir même ce qu'on ne recherche pas¹".

D'après Ernest Kahane, "Claude Bernard prospectait un domaine pratiquement vierge où ses qualités fondamentales se donnaient libre cours : l'habileté opératoire, la rapidité et l'acuité de l'observation, la rigueur et l'ingéniosité de l'expérimentation, l'esprit critique perpétuellement vigilant, la scrupuleuse probité scientifique, et par-dessus tout l'aptitude à relier le moindre fait à une cause de caractère général, dans le cadre de sa conception déterministe, de caractère matérialiste, des phénomènes physiologiques²".

Voir ce que l'on n'a pas appris à connaître

Un premier talent exceptionnel de Claude Bernard : la puissance d'observation. Dans la genèse de presque toutes ses découvertes, le tournant décisif est dû à son extraordinaire capacité de remarquer, au cours d'une expérience, un fait en quelque sorte marginal et d'importance douteuse mais ne s'accordant pas avec la théorie régnante.

Le premier pas d'une découverte est habituellement l'aperception d'une anomalie, ce qui ouvre la voie à l'aperception d'une nouveauté, puis à l'expérimentation et, parallèlement, à l'invention, par l'imagination, de nouveaux cadres théoriques et, enfin, à l'assimilation intellectuelle de la nouveauté. Il est très difficile d'apercevoir ce

1. ROSTAND, Hommes de vérité (1955), p. 84.

2. KAHANE, Introduction dans BERNARD, Pages choisies (1961), p. 36.

que l'on n'attend pas. Dans les tests psychologiques, le sept de coeur noir introduit dans un jeu de cartes normales est rarement décrit comme tel ; après une brève exposition à notre regard, cette carte est habituellement décrite soit comme un sept de coeur rouge, soit comme un sept de pique. L'observation s'accompagne parfois d'un certain malaise ; la constatation de l'anomalie se fait toujours contre une résistance interne¹.

La victoire sur la résistance à l'aperception d'une anomalie est vécue comme un étonnement. Dans ses notes, Bernard fait souvent part de l'apparition brusque de cet état psychologique au moment même de la constatation d'un fait décisif.

Ce qu'il y a de plus difficile à voir, ce sont les choses simples. Dans les grandes découvertes, l'observation de départ est souvent d'une simplicité déconcertante. A peine signalés, les faits nouveaux paraissent d'une telle banalité que, pour parler avec Claude Bernard "tout le monde s'étonne alors de les avoir, pendant si longtemps, laissés passer inaperçus²". Bernard se plaisait à citer le mot de Biot : "Rien n'est plus clair que ce qu'on a trouvé hier, et rien n'est plus difficile à voir que ce qu'on trouvera demain."

Plusieurs disciples de Bernard mentionnent un air à la fois distrait et étonnement attentif qu'avait le maître lors de son travail au laboratoire. Penché sur l'animal qu'il opérait, Bernard se disait confiant en son coup d'oeil et défiant de ses conclusions.

1. Voir KUHN, The structure of scientific revolutions (1963).

2. BERNARD, Leçons de physiologie expérimentale ... (1855), vol. I, p. 17-18. Dans le XV^e chapitre de ses Principes de médecine expérimentale, Bernard scrute les écueils responsables du fait que de très nombreux expérimentateurs observent mal. Sur la difficulté de voir les choses simples que l'on n'a pas appris à connaître, voir en particulier LERICHE, La chirurgie à l'ordre de la vie (1944), p. 242-243. Selon Leriche, cette capacité de voir le fait nu - et "Bernard nous en donne la leçon" - serait un don inné.

Voici ce qu'en dit Paul Bert : "Claude Bernard semblait, suivant l'expression d'un de ses élèves, avoir des yeux tout autour de la tête, et c'était avec stupéfaction qu'on le voyait, au cours d'une expérience, signaler des phénomènes évidents, mais que personne, hormis lui, n'avait perçus. Il découvrait comme les autres respirent¹."

Alliance de la tête et de la main

Bernard se définit parfois lui-même par ce qu'il n'est pas. Avec beaucoup d'insistance, il se défend d'être un physicien, un médecin ou un naturaliste. Il n'est pas dans le premier camp, car il lui manque la rigueur des déductions mathématiques et l'intérêt pour les appareillages. On connaît la répugnance de Bernard à l'égard du calcul, de la statistique et de la quantification systématique de la nature. C'est sur ce point qu'il attaque l'école physiologique allemande et qu'il se bat pour la reconnaissance d'un statut particulier de la physiologie, science, à son avis, définie autant par sa méthode que par son objet. Expliqué par une rationalisation secondaire, le refus d'une physiologie considérée comme le simple prolongement d'une physique et d'une chimie d'obédience mathématicienne n'est, en réalité, qu'une affaire de sentiment. Bernard se sent mieux doué pour une autre approche des problèmes. Par ailleurs, Bernard est trop épris de la science pour pouvoir s'adonner à la médecine de son temps. Il ne cache pas l'ambivalence de ses sentiments à l'égard de la pratique médicale, cet art de faire croire aux gens qu'on les guérit. Son honnêteté intellectuelle l'empêche de voir en la médecine de son temps l'application d'une science déjà constituée².

Sciemment et non sans une certaine rudesse, Bernard s'écarte des naturalistes. Un Flourens et un Edwards ne sont pas, pour lui, de

1. BERT, "Claude Bernard", dans BERNARD, La science expérimentale (1878), p. 28-29. Dans une autre occasion, Bert mentionne "la merveilleuse faculté de tout voir", associée chez Bernard à une extraordinaire facilité "de changer de sujet d'étude, lorsque l'expérience lui apportait un fait inattendu" (BERT, "Les travaux de Claude Bernard", dans L'oeuvre de Claude Bernard, 1881, p. 64).

2. Voir GRMEK, "Réflexions inédites de Claude Bernard sur la médecine pratique" (1964).

vrais physiologistes ; ce sont des naturalistes du "genre rabougri" de Cuvier. Gare à celui qui confond l'observation simple et l'expérimentation. Bernard se sent et se veut expérimentateur et non pas observateur, conquérant et non pas scrutateur. Malgré son don d'observation, Bernard n'est pas, et ne veut pas être, un naturaliste : l'appréhension des formes l'intéresse beaucoup moins que la poursuite des événements ; il dédaigne les systèmes et la classification, il déteste les inventaires.

Un expérimentateur n'observe avec avantage qu'en ayant créé lui-même une situation particulière. Pour bien voir, il faut d'abord une idée et un travail de préparation manuelle. Bernard note sur une feuille détachée : "Parler de la manière dont on doit prendre une observation physiologique : noter tout ce qu'on voit mais faire une expérience cependant exprès pour voir une seule chose"¹.

Pour être digne de ce nom, l'expérimentateur - écrit Bernard - doit être à la fois théoricien et praticien. Il doit imaginer des conditions particulières qui correspondent à une déduction théorique, mais il doit aussi savoir et pouvoir réaliser ces conditions. "Il serait impossible de séparer ces deux choses : la tête et la main. Une main habile sans la tête qui la dirige est un instrument aveugle ; la tête sans la main qui réalise reste impuissante"².

Chez Bernard, la coordination entre la tête et la main était parfaite. Ses pensées étaient adaptées aux moyens techniques et sa maîtrise des techniques inspirait ses idées. Comme l'a souligné E. Wolff, la véritable idée directrice au sens bernardien consiste souvent à adapter une technique à un problème³. Dans l'investigation scientifique - écrit Bernard - les moindres procédés sont de la plus haute importance. Le choix heureux d'un animal, un instrument construit d'une certaine façon, l'emploi d'un réactif au lieu d'un autre suffisent souvent pour résoudre

1. Ms. 24d, f. 210.

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 9.

3. WOLFF, Les chemins de la vie (1963), p. 36.

les questions générales les plus élevées¹." L'illustre physiologiste accordait une attention toute particulière à ces aspects techniques de la recherche. Il se méfiait des appareillages compliqués et dénonçait le "luxue d'instruments dans lequel sont tombés certains physiologistes". Selon Bernard, "plus un instrument est compliqué, plus il introduit de causes d'erreur dans les expériences. L'expérimentateur ne grandit pas par le nombre et la complexité de ses instruments ; c'est le contraire²". A titre d'exemple, Bernard cite la simplicité des expériences d'un Berzelius et d'un Spallanzani. Et depuis, c'est surtout à "la simplicité des expériences par lesquelles Claude Bernard résolvait les problèmes les plus importants de la science" que l'on fait appel quand on veut montrer que la richesse de l'équipement technique n'est pas une condition nécessaire des grandes découvertes³.

L'adresse manuelle de Bernard fascinait les visiteurs de son laboratoire. Du reste, c'est l'habileté avec laquelle, encore jeune étudiant en médecine, il faisait des préparations anatomiques qui, remarquée par Magendie, se trouve à l'origine de sa carrière de physiologiste. Plus tard, Bernard réalisa des vivisections d'une minutie et d'une précision extraordinaires. Bert parle de la "patience prodigieuse" de Bernard expérimentateur. L'agilité et la fermeté de ses doigts, la sobriété et l'efficacité de ses gestes impressionnaient tous ceux qui venaient le voir dans son laboratoire où, penché sur les entrailles d'un animal, "il célébrait une sorte de sacrifice". On allait jusqu'à dire que le maître pensait avec ses mains.

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 27.

2. Ibid., p. 264.

3. Voir HAHN, "Claude Bernard, ses découvertes, ses théories" (1880) et FLINT, "Claude Bernard and his physiological work" (1878). Pour Bert, politicien libéral, c'est "sans instruments, sans argent, presque sans aides officiels que Claude Bernard a tant fait. La nécessité rendit ingénieux son génie ; la simplicité de ses moyens étonnera éternellement" (Oeuvre de Claude Bernard, 1881, p. 66).

Un rêveur organisé et méfiant

Tel un augure antique, Bernard officiant sur le corps des victimes paraissait "triste , absorbé, ne se permettant pas une distraction, pas un sourire¹". Jousset de Bellesme l'a vu : "debout devant sa table à vivisections, la tête couverte d'un chapeau à haute forme d'où s'échappaient de longues mèches grisonnantes, le cou entouré d'un cache-nez qui ne le quittait, Cl. Bernard, un peu courbé déjà², plongeait tranquillement les doigts dans l'abdomen ouvert d'un gros chien qui poussait des gémissements lamentables³".

Que se passait-il derrière ce regard triste et tranquille, derrière ce front impassible ? Tout porte à croire que le masque de l'observateur froid cachait un imaginaire bouillonnant.

Assurément, Bernard avait un tempérament de poète. Les vers dramatiques de sa jeunesse marquent une étape nécessaire de son ascension intellectuelle. Oracle de la prudence scientifique, professeur distingué, académicien et sénateur austère , Bernard était, malgré tout cela, un rêveur non repenti. Rêveur qui connaît toutes les audaces et toutes les timidités, mais, aussi et surtout, rêveur organisé, contrôlé par d'autres instances de son être. La grande réussite de Bernard, c'est d'avoir bridé son imagination sans la briser.

La rencontre de Bernard, alors jeune poète à l'imagination débordante, et de Magendie, vieux sceptique "au rigorisme un peu étroit", fut-elle l'événement décisif ? Selon Henri-Etienne Beaunis, professeur de physiologie à Nancy, "Claude Bernard se trouva soumis alors à deux influences contraires, d'une part cette imagination native, audacieuse et créatrice, qui l'entraînait vers la théorie, vers la généralisation,

1. RENAN, Discours ... (1879), p. 18.

2. Cette scène se passe vers 1860 ; Bernard a donc environ 47 ans.

3. JOUSSET DE BELLESME, "Notes et souvenirs ..." (1882), p. 433-434.

vers l'hypothèse, et, d'autre part, cette influence de Magendie, froid, sceptique, raillant l'idéal et n'acceptant que le fait. De là cette dualité intellectuelle si curieuse à observer dans les oeuvres de Claude Bernard et qui me paraît être le trait psychologique et la clef de son caractère¹.

Malgré la dure leçon de Magendie, Bernard continuait à rêver mais en saisissant parfaitement la différence entre la poésie et la science : pour la première, la réalité n'est que le point de départ ; pour la seconde, elle doit être aussi l'aboutissement. Toute création de l'esprit doit être continuellement vérifiée par les faits que fournit l'observation. Bernard rêvait donc en respectant plus les faits que les fantasmes de son imagination. "Cela aurait été beau ..."; ainsi exprime-t-il plusieurs fois son regret en constatant que l'observation ne confirme pas ses idées.

Un jour, Bernard dit à Bert qui, entrant au laboratoire se débarrassait de son vêtement de dehors : "Laissez votre imagination avec votre paletot, au vestiaire, mais reprenez-la en sortant²." Cette recommandation, combien de fois Bernard a-t-il dû la répéter à sa propre intention ? A vrai dire, on ne peut pas arrêter l'envol de son imagination comme on enlève son paletot, mais on peut apprendre à s'en méfier. Bernard faisait un effort conscient pour observer pendant l'expérience et pour y penser après. Ses notes montrent qu'il pouvait, à certains moments, déclencher un véritable "brain storm", orage d'idées sortant des cadres habituels.

Face à des faits nouveaux, Claude Bernard laissait libre cours à son imagination, inventait plusieurs hypothèses possibles et, en fonction des déductions faites à partir de ces hypothèses, procédait à l'expérimentation. Les expériences vérifiaient ou renversaient ses suppositions. La plupart des hypothèses de travail succombaient en

1. BEAUNIS, "Claude Bernard" (1878). Voir CANGUILHEM, Préface à la réédition de BERNARD, Leçons sur les phénomènes ... (1966).

2. BERT, "Les travaux de Claude Bernard" (1879).

cours de route et la lecture des publications de Bernard ne permet même pas de soupçonner leur existence éphémère. La découverte faite, ce feu d'artifice de mille et une hypothèses s'efface devant une seule trajectoire lumineuse : la montée apparemment solitaire de la bonne idée. Ce n'est qu'en étudiant les manuscrits qu'on se rend compte de la variété des conjectures de Bernard, de l'agitation perpétuelle de son esprit et des audaces non sanctionnées par l'expérience.

Eclair de génie

D'habitude, Bernard imaginait plusieurs explications possibles des faits connus à un moment donné de ses investigations. Il n'avait alors que des préférences légères, insignifiantes, pour l'une ou un petit nombre des solutions envisagées. Cependant, à des instants rares et dramatiques, il subissait comme une illumination brusque : une idée naissait rapidement dans son esprit, le temps d'un éclair, et cette naissance s'accompagnait d'une forte émotion et d'un sentiment de vérité incontestable.

Bernard a connu cette révélation brusque, cette "étincelle surgissant dans le cerveau saturé", ressentie et décrite, d'Archimède à Poincaré, par plusieurs inventeurs célèbres¹.

Voici comment il décrit, d'une façon générale, ce processus : "Si les faits donnaient nécessairement naissance aux idées, chaque fait nouveau devrait engendrer une idée nouvelle. Cela a lieu, il est vrai, le plus souvent ; car il est des faits nouveaux qui, par leur nature, font venir la même idée nouvelle à tous les hommes placés dans les mêmes conditions d'instruction antérieure. Mais il est aussi des faits qui

1. Voir à ce propos NICOLLE, Biologie de l'invention (1932), p. 54 ; TATON, Causalité et accidents de la découverte scientifique (1955), p. 65-69 ; POINCARÉ, Science et méthode (1908) ; LECLERCQ, La création scientifique (1959).

ne disent rien à l'esprit du plus grand nombre, tandis qu'ils sont lumineux pour d'autres. Il arrive même qu'un fait ou une observation reste très longtemps devant les yeux d'un savant sans lui rien inspirer ; puis, tout à coup, vient un trait de lumière, et l'esprit interprète le même fait tout autrement qu'auparavant et lui trouve des rapports tout nouveaux. L'idée neuve apparaît alors avec la rapidité de l'éclair comme une sorte de révélation subite ; ce qui prouve bien que, dans ce cas, la découverte réside dans un sentiment des choses qui est non seulement personnel, mais qui est même relatif à l'état actuel dans lequel se trouve l'esprit¹."

D'après Bernard, "une idée neuve apparaît comme une relation nouvelle ou inattendue que l'esprit aperçoit entre les choses²". C'est ce que Koestler appelle "bisociation", à savoir l'association brusque des éléments appartenant à deux matrices jusqu'alors sans connexion³. La bisociation est un procédé mental utilisé à la fois par les savants, par les artistes et par les humoristes.

Les recherches psychologiques toutes récentes tendent à montrer qu'il n'y a pas de corrélation entre la créativité et l'intelligence supérieure, mais que, par ailleurs, le don d'invention va de pair avec un certain sens de l'humour dénotant l'anticonformisme intellectuel.

Sans doute, il serait intéressant d'étudier la structure et les racines psychologiques des bons mots de Bernard. Il maniait un certain "humour à froid", peu brillant et assez particulier, plus britannique que gaulois. Ses plaisanteries étaient des bisociations rappelant par leurs caractéristiques formelles quelques-unes de ses hypothèses scientifiques.

La bisociation ne s'explique pas par la logique. Elle ne contredit pas les règles du raisonnement mais n'en découle pas non plus. D'après Charles Nicolle, l'inspiration de l'inventeur serait comparable à la

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 59-60.

2. Ibid., p. 59.

3. KOESTLER, Act of creation (1967).

mutation biologique : il s'agirait d'un saut qualitatif dont le mode de réalisation échapperait au rationnel¹. Toutefois, il est nécessaire d'ajouter à ces conclusions de Nicolle que l'irrationnel de l'acte créateur doit être tel que les résultats peuvent s'insérer parfaitement dans les cadres du rationnel. Irrationnelle par sa source, l'idée qui fait la découverte scientifique doit se prêter à la rationalisation secondaire.

Bernard en a fait l'expérience personnellement. Il cherche à l'exprimer, péniblement et sans grande clarté : "On dit : voilà une belle création, une inspiration. Un artiste ne sait jamais comme il arrive aux choses. De même, un savant ne sait pas comment il trouve les choses. Mais une fois trouvées, on raisonne et on applique ; mais il faut le point de départ, il faut trouver et c'est là qu'on ne sait plus, car il faut toujours des prémisses et elles sont inconnues²."

Le raisonnement étant pour Bernard essentiellement syllogistique, les prémisses doivent être fournies par un processus non logique. Nous avons déjà expliqué que, selon Bernard, la faculté créatrice des prémisses est le sentiment ou l'intuition. Les passages de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale où Bernard exprime son opinion sur l'intuition trahissent un embarras certain. Nous croyons y déceler un conflit entre le romantisme du vécu bernardien et les exigences du classicisme de la science de son époque.

Un document inédit nous montre la bataille féconde que, dans l'esprit de Bernard, l'élément apollinien livrait à l'élément faustien. Mme Rafalovich avait posé à Bernard la question suivante : "Pensez-vous qu'on puisse connaître ce qu'on ne sait pas, deviner ce qu'on n'a jamais entrevu ; y a-t-il une intuition qui est une sorte de seconde vue ?" Cette question de la belle et charmante dame n'était pas aussi impersonnelle que sa formulation veut nous le faire croire. Le subtil Paul

1. NICOLLE, Op. cit., p. 5-7.

2. BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 135.

Bert, ami commun de Mme Raffalovich et de Claude Bernard, ne se privait pas, en parlant de ce dernier, d'évoquer "son étrange intuition qui lui faisait deviner en artiste la vérité qu'il allait démontrer en savant".

Voici la réponse, bien réfléchie¹, du grand physiologiste. "Je pense qu'on ne peut connaître ce qu'on ignore qu'à la condition de l'apprendre. On ne devine rien ; seulement, on prévoit les phénomènes quand on en a trouvé la loi. La science repousse le surnaturel parce que c'est sa négation ; elle n'admet que l'inconnu.

L'intuition, il est vrai, guide celui qui veut pénétrer l'inconnu ; mais elle n'est qu'un sentiment vague des choses, une vue intérieure qui reste confuse ou fantastique, tant que l'expérience ne l'a point éclairée.

Le savant, s'il a du génie, doit avoir de l'imagination, mais il s'en rend maître et sonde froidement l'inconnu, tandis que s'il se laisse emporter par elle, il est pris de vertige devant ces profondeurs immenses, et il part alors comme Faust et tant d'autres, rouler dans les précipices de la magie, région des fantômes de l'esprit.

En un mot, la science n'est pas le produit d'un rêve obscur et pénible de l'intelligence, mais le rayonnement simple et clair d'un esprit éveillé et en pleine possession de lui-même²."

La prétention et le génie de Claude Bernard, c'est d'avoir une imagination débordante dont il s'est rendu maître. S'il tire sa force des profondeurs obscures et informes, Bernard ne se croit savant que par son aspiration vers le soleil de la raison. Le mot "éveillé", nullement suggéré par le contexte, nous paraît révélateur d'un fait psychologique le travail de l'imagination était vécu par Bernard comme un rêve.

1. La question de Mme Raffalovich fut posée probablement lors d'une conversation de salon. Bernard la jugea trop difficile et délicate pour être tranchée sur-le-champ et se réserva de répondre par écrit. La réponse fut rédigée un dimanche, en toute tranquillité. Cela se passait en 1869.

2. Correspondance Claude Bernard - Mme Raffalovich, Ms. 3653 de la Bibliothèque de l'Institut.

Nous abordons un thème où la psychanalyse pourrait être d'un grand secours. Pour le moment, nous préférons demeurer dans l'espace conceptuel de la psychologie préfreudienne, propre à l'époque de Bernard. Nous ne quitterons pas véritablement la superficie du psychisme. Pourtant, Bernard avait déjà pressenti quelques-unes des thèses psychanalytiques. La connaissance des travaux de Janet, l'introspection critique et l'interprétation de ses propres pensées et de ses actes, tout cela indiquait à Bernard l'existence et l'importance de l'inconscient.

Claude Bernard comprenait parfaitement que l'instantanéité de l'inspiration n'est qu'une illusion ; si l'irruption d'une idée nouvelle dans la conscience se fait avec la rapidité d'un éclair, son véritable enfantement est très long. En règle générale, écrit Bernard, "le vrai travail d'enfantement, de préparation de tous les phénomènes (qui apparaissent plus tard est donc un travail lent, souterrain, imperceptible. Une fois que ce travail s'est opéré, le phénomène fait irruption ; on ne peut plus le maîtriser¹". Il est vrai que cette citation ne se rapporte pas à la création scientifique, mais à la définition de la mort et aux événements historiques ; cependant, nous savons par d'autres déclarations bernardiennes qu'il se représentait exactement de la même manière le "travail intestinal" de l'esprit créateur.

La nuit du 31 décembre 1872, Claude Bernard veille dans son appartement du 40 de la rue des Ecoles, seul et torturé par une violente névralgie. "Il est minuit moins trois minutes - écrit-il à son amie - et dans un instant tout sera changé, nous serons dans un autre temps et une barrière éternelle séparera deux époques ... Il est certain que la séparation des années est en rapport avec des phénomènes astronomiques lents et successifs dont nous ne nous apercevons que lorsque les effets se sont accumulés par le temps sans marcher plus vite pour cela, ni se dévier de leur cours. Or, je crois qu'il en est

1. BERNARD, Pensées ... (1937), p. 47.

de même pour tout. Tous les événements qui nous paraissent subits et instantanés ne sont jamais que la suite d'effets lentement et graduellement accumulés d'avance ...¹" Bernard énumère alors plusieurs exemples appartenant aux domaines physiologique, moral, intellectuel et politique. Dans toutes les sciences, la psychologie non exclue, il serait particulièrement important de connaître l'antériorité latente et cachée des phénomènes perceptibles. On pourrait changer notre comportement, dit Bernard, seulement par une science qui ferait prédire les événements par la connaissance des lois du latent.

Du point de vue de l'expérimentateur, chaque observation suppose une participation active et dans chaque initiative il doit y avoir une motivation intellectuelle, parce que, "même quand nous semblons faire les choses sans motifs, une logique instinctive dirige l'esprit. Seulement on ne s'en rend pas compte, par cette raison bien simple qu'on commence par raisonner avant de savoir et de dire qu'on raisonne, de même qu'on commence par parler avant d'observer que l'on parle, de même encore que l'on commence par voir et entendre avant de savoir ce que l'on voit et ce que l'on entend²".

Dans la genèse d'une découverte, il existe une période de travail conscient : par un effort méthodique prolongé, le chercheur fait le tour d'un problème donné, en dégage les difficultés, imagine des solutions insatisfaisantes et commence à désespérer. Alors s'installe une période de repos apparent. C'est l'incubation, la phase de travail "souterrain". Souvent la séparation entre les deux périodes mentionnées n'est pas nette ; elles peuvent s'enchevêtrer et se télescoper. L'essentiel, c'est que la raison consciente n'est pas la seule à chercher la solution. Et quand la solution jaillit, on ne sait pas d'où elle vient.

1. BERNARD, Lettres beaujolaises (1950), p. 163-165. Dans l'édition de Godart, la lettre de Bernard est faussement datée de 1869. La date exacte est établie d'après le manuscrit original (Bibl. de l'Institut).

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 278-279.

Il ne faut pas se tromper sur la signification des termes : ni pour Bernard, ni pour les psychologues modernes, l'intuition n'a rien de surnaturel, rien de mystique. L'inspiration n'est pas un don du ciel. Aucun démon ne chuchote la bonne réponse à l'oreille du chercheur. Et si cette intuition de savant génial ne paraît pas s'expliquer par les règles du rationnel, il ne faut pas la croire antirationnelle.

L'intuition de Bernard n'est pas la remémoration d'une idée platonicienne préexistante dans l'éternité. La naissance d'une découverte n'est pas une génération spontanée non plus. C'est bien un souvenir, mais il n'est pas transcendant. L'idée jaillit d'une masse de connaissances presque informes et apparemment oubliées, d'une foule d'enregistrements sensoriels à peine aperçus, d'une promiscuité des matrices gnoséologiques. L'intuition n'est pas la vraie révélation, mais - selon l'expression de Bernard - "comme une sorte de révélation", car ce n'est que le chercheur qui se révèle à lui-même. Les hommes qui ont cet avantage d'avoir des matériaux de pensée toujours à fleur de peau possèdent souvent, dit Leriche, le singulier privilège de voir vrai¹.

A un certain moment, le chercheur sent qu'il a trouvé la vérité. Pourtant, son investigation ne doit pas s'arrêter là ; le sentiment ne saurait être une preuve. A la suite d'une idée nouvelle, il est presque toujours indispensable de faire des déductions logiques et des vérifications expérimentales. Nombreux sont les chercheurs qui détestent cette phase de leur travail ; ils ne le font que par obligation morale et s'en acquittent au plus juste. Bernard conseillait la plus grande prudence et la plus grande honnêteté pendant ces recherches finales, car l'esprit y est facilement obnubilé par le désir.

Après avoir non seulement acquis la certitude subjective mais aussi établi la confirmation qui lui paraît objective, le chercheur

1. Quelques belles pages sur l'intuition de Bernard se trouvent dans une conférence de LERICHE, "A la recherche de Claude Bernard", La chirurgie à l'ordre de la vie (1944), p. 234-241. Pour des considérations générales sur ce sujet, voir HADAMARD, Subconscient, intuition et logique dans la recherche scientifique (1945).

va procéder à la démonstration, c'est-à-dire à la reconstruction logique des événements, à une présentation historiquement fausse de sa découverte. L'expérience personnelle doit être transformée en message. Le vécu doit être codé dans un langage intelligible et articulé d'une manière qui soit astreignante pour la pensée d'autrui. L'intuition et la chronologie sont sacrifiées sur l'autel de la logique.

Nous avons omis de parler du rôle des émotions dans la recherche scientifique, de la joie et des peines, de l'incidence de la vie sexuelle, de l'ambition, etc. Ce n'est pas un oubli. Esprit puritain et caractère renfermé, imbu de la morale victorienne, Bernard a préféré se taire sur de tels sujets. Nous respectons son silence.

C H A P I T R E I I

L'INTOXICATION PAR L'OXYDE DE CARBONE ET LA FONCTION RESPIRATOIRE DU SANG

Pour expliquer comment une recherche expérimentale peut avoir pour point de départ une "expérience pour voir", expérience faite apparemment sans aucune idée préconçue, Claude Bernard cite l'exemple suivant :

"Vers 1846, je voulus faire des expériences sur la cause de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone. Je savais que ce gaz avait été signalé comme toxique, mais je ne savais absolument rien sur le mécanisme de cet empoisonnement ; je ne pouvais donc pas avoir d'opinion préconçue. Que fallait-il faire alors ? Il fallait faire naître une idée en faisant apparaître un fait, c'est-à-dire instituer encore là une expérience pour voir. En effet, j'empoisonnai un chien en lui faisant respirer de l'oxyde de carbone, et immédiatement après la mort je fis l'ouverture de son corps. Je regardai l'état des organes et des liquides. Ce qui fixa tout aussitôt mon attention, ce fut que le sang était rutilant dans tous les vaisseaux ; dans les veines aussi bien que dans les artères, dans le coeur droit aussi bien que dans le coeur gauche. Je répétai cette expérience sur des lapins, sur des oiseaux, sur des grenouilles, et partout je trouvai la même coloration rutilante générale du sang. Mais je fus distrait de poursuivre cette recherche et je gardai cette observation pendant longtemps sans m'en servir autrement que pour la citer dans mes cours à propos de la coloration du sang."

" En 1856, personne n'avait poussé la question expérimentale plus loin, et dans mon cours au Collège de France sur les substances toxiques et médicamenteuses, je repris l'étude sur l'empoisonnement par l'oxyde

de carbone que j'avais commencée en 1846. Je me trouvais alors dans un cas mixte, car, à cette époque, je savais déjà que l'empoisonnement par l'oxyde de carbone rend le sang rutilant dans tout le système circulatoire. Il fallait faire des hypothèses et établir une idée préconçue sur cette première observation afin d'aller plus avant. Or, en réfléchissant sur ce fait de rutilance du sang, j'essayai de l'interpréter avec les connaissances antérieures que j'avais sur la cause de la couleur du sang, et alors toutes les réflexions suivantes se présentèrent à mon esprit. La couleur rutilante du sang, dis-je, est spéciale au sang artériel et en rapport avec la présence de l'oxygène en forte proportion, tandis que la coloration noire tient à la disparition de l'oxygène et à la présence d'une plus grande proportion d'acide carbonique ; dès lors il me vint à l'idée que l'oxyde de carbone, en faisant persister la couleur rutilante dans le sang veineux aurait peut-être empêché l'oxygène de se changer en acide carbonique dans les capillaires. Il semblait pourtant difficile de comprendre comment tout cela pouvait être la cause de la mort. Mais continuant toujours mon raisonnement intérieur et préconçu, j'ajoutai : si tout cela était vrai, le sang pris dans les veines des animaux empoisonnés par l'oxyde de carbone devra contenir de l'oxygène comme le sang artériel ; c'est ce qu'il faut voir."

"A la suite de ces raisonnements fondés sur l'interprétation de mon observation, j'instituai une expérience pour vérifier mon hypothèse relative à la persistance de l'oxygène dans le sang veineux. Je fis pour cela passer un courant d'hydrogène dans du sang veineux rutilant pris sur un animal empoisonné par l'oxyde de carbone, mais je ne pus déplacer, comme à l'ordinaire, de l'oxygène. J'essayai d'agir de même sur le sang artériel, je ne réussis pas davantage. Mon idée préconçue était donc fausse. Mais cette impossibilité d'obtenir de l'oxygène du sang d'un chien empoisonné par l'oxyde de carbone fut pour moi une deuxième observation qui me suggéra de nouvelles idées d'après lesquelles je formai une nouvelle hypothèse. Que pouvait être devenu cet oxygène du sang ? Il ne s'était pas changé en acide carbonique, car on ne déplaçait pas non plus des grandes quantités de ce gaz en faisant passer un courant d'hydrogène dans le sang des animaux empoisonnés. D'ailleurs

cette supposition était en opposition avec la couleur du sang. Je m'épuisai en conjectures sur la manière dont l'oxyde de carbone pouvait faire disparaître l'oxygène du sang, et comme les gaz se déplacent les uns par les autres, je dus naturellement penser que l'oxyde de carbone pouvait avoir déplacé l'oxygène et l'avoir chassé du sang. Pour le savoir, je résolus de varier l'expérimentation et de placer le sang dans des conditions artificielles qui me permissent de retrouver l'oxygène déplacé. J'étudiai alors l'action de l'oxyde de carbone sur le sang par l'empoisonnement artificiel. Pour cela, je pris une certaine quantité de sang artériel d'un animal sain, je plaçai ce sang sur le mercure dans une éprouvette contenant de l'oxyde de carbone, j'agitai ensuite le tout afin d'empoisonner le sang à l'abri du contact de l'air extérieur. Puis après un certain temps j'examinai si l'air contenu dans l'éprouvette, en contact avec le sang empoisonné, avait été modifié, et je constatai que cet air en contact avec le sang s'était notablement enrichi en oxygène, en même temps que la proportion d'oxyde de carbone y avait diminué. Ces expériences répétées dans les mêmes conditions, m'apprirent qu'il y avait eu là un simple échange volume à volume entre l'oxyde de carbone et l'oxygène du sang. Mais l'oxyde de carbone, en déplaçant l'oxygène qu'il avait expulsé du sang, était resté fixé dans le globule du sang et ne pouvait plus être déplacé par l'oxygène ni par d'autres gaz. De sorte que la mort arrivait par la mort des globules sanguins, ou autrement dit par la cessation de l'exercice de leur propriété physiologique qui est essentielle à la vie."

"Ce dernier exemple, que je viens de rapporter d'une manière très succincte, est complet, et il montre d'un bout à l'autre comment la méthode expérimentale procède et réussit pour arriver à connaître la cause prochaine des phénomènes. D'abord je ne savais absolument rien sur le mécanisme du phénomène empoisonnement par l'oxyde de carbone. Je fis une expérience pour voir, c'est-à-dire pour observer. Je recueillis une première observation sur une modification spéciale de la couleur du sang, J'interprétais cette observation, et je fis une hypothèse que l'expérience prouva être fausse. Mais cette expérience me fournit une deuxième observation, sur laquelle je raisonnai de nouveau en m'en ser-

vant comme point de départ pour faire une nouvelle hypothèse sur le mécanisme de la soustraction de l'oxygène au sang. En construisant des hypothèses successivement sur les faits à mesure que je les observais, j'arrivai finalement à démontrer que l'oxyde de carbone se substitue dans le globule du sang à la place de l'oxygène, par suite d'une combinaison avec la substance du globule du sang."

"Ici l'analyse expérimentale a atteint son but. C'est un des rares exemples en physiologie que je suis heureux de pouvoir citer. Ici la cause prochaine du phénomène empoisonnement est trouvée, et elle se traduit par une expression théorique qui rend compte de tous les faits et qui renferme en même temps toutes les observations et toutes les expériences. La théorie formulée ainsi pose le fait principal d'où se déduisent tous les autres : l'oxyde de carbone se combine plus fortement que l'oxygène avec l'hémato-globuline du globule du sang. On a prouvé tout récemment que l'oxyde de carbone forme une combinaison définie avec l'hémato-globuline¹. De sorte que le globule du sang, comme minéralisé par la stabilité de cette combinaison, perd ses propriétés vitales. Dès lors tout se déduit logiquement : l'oxyde de carbone, à raison de sa propriété de plus forte combinaison, chasse du sang l'oxygène qui est essentiel à la vie ; les globules du sang deviennent inertes et l'on voit l'animal mourir avec les symptômes de l'hémorrhagie, par une vraie paralysie des globules."

"Mais quand une théorie est bonne et qu'elle donne bien la cause physico-chimique réelle et déterminée des phénomènes, elle renferme non seulement les faits observés, mais elle en peut prévoir d'autres et conduire à des applications raisonnées, qui seront les conséquences logiques de la théorie. Nous rencontrons encore ici ce critérium. En effet, si l'oxyde de carbone a la propriété de chasser l'oxygène en se combinant à sa place avec le globule du sang, on pourra se servir de ce gaz pour faire l'analyse des gaz du sang et en particulier pour la détermination de l'oxygène. J'ai déduit de mes expériences cette applica-

1. Bernard cite ici l'ouvrage de HOPPE-SEYLER, Handbuch der physiologisch und pathologisch-chemischen Analyse, Berlin, 1865.

tion qui est aujourd'hui généralement adoptée¹. On a fait des applications à la médecine légale de cette propriété de l'oxyde de carbone pour retrouver la matière colorante du sang, et l'on peut déjà aussi tirer des faits physiologiques signalés plus haut, des conséquences relatives à l'hygiène, à la pathologie expérimentale, et notamment au mécanisme de certaines anémies²."

Reprenons maintenant cet exemple et comparons-le, pas à pas, avec le contenu des cahiers de laboratoire.

Premières expériences de Bernard
avec l'oxyde de carbone

Au départ, il y a une "expérience pour voir". Bernard savait qu'on peut tuer un animal avec l'oxyde de carbone mais il n'avait aucune idée sur le mécanisme physio-pathologique de cet empoisonnement. Donc, il fit, "vers 1846", l'expérience sur un chien en lui faisant respirer de l'oxyde de carbone. Dans les documents conservés, nous n'avons pu trouver aucune trace de cette première expérience. Néanmoins, tout porte à croire qu'elle eut effectivement lieu. La date exacte de cette expérience demeure inconnue. Dans sa communication à l'Académie des Sciences du 6 septembre 1858, Bernard fait remonter les débuts de ses recherches sur l'oxyde de carbone à "environ dix ans", c'est-à-dire à 1848, mais c'est là une indication très approximative³. D'après les cahiers de laboratoire, nous pouvons affirmer que la première expérience bernardienne comportant l'observation du "sang rouge" après l'intoxication oxycarbonée doit être postérieure à décembre 1845 (jusqu'à cette date Bernard n'avait pas expérimenté avec des gaz toxiques) et antérieure au 12 février 1847. Cela est en bon accord avec la déclaration formulée par Bernard dans son Introduction (à savoir : "vers 1846") mais

1. Bernard cite en note de bas de page sa propre communication faite à l'Académie des Sciences dans la séance du 6 septembre 1858.

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 279-284.

3. BERNARD, "Sur la quantité d'oxygène ..." (1858), p. 394.

contredit une affirmation publiée en 1875 et faisant remonter les premières expériences sur ce sujet déjà "vers 1842"¹.

Tout au long des années 1845 et 1846, Bernard accomplit de très nombreuses expériences toxicologiques, en observant notamment les effets de l'introduction dans les veines ou sous la peau du prussiate de potasse, du curare, du cyanure de mercure, de l'acétate de cuivre, de l'amygdaline, d'extraits de belladonne et de pétrole, etc.² Il nota que les animaux tués par l'acide prussique ont des chairs d'un rouge vif.

Une remarque autobiographique de Bernard nous apprend qu'il avait assisté Magendie lorsque ce dernier, de concert avec Gay-Lussac, avait voulu soumettre à un contrôle sévère les recherches de Magnus sur les gaz du sang³. D'après les communications de Gay-Lussac et de Magendie à l'Académie des Sciences, cela remonterait à l'année 1844⁴. Rappelons qu'en décembre 1844 Claude Bernard avait donné sa démission du poste de préparateur de Magendie et que c'est donc avant cette date qu'il aida son illustre maître dans ses expériences sur les gaz du sang et sur la respiration dans un milieu confiné.

Quoi qu'il en soit, il est certain qu'en décembre 1845 le disciple décida de faire à son propre compte "des recherches sur les phénomènes mécaniques et chimiques de la respiration". Bernard élaborait même "le plan d'un mémoire sur la respiration"⁵. Jusqu'à ce moment, jamais dans ses papiers il n'avait été fait allusion à l'oxyde de carbone, mais une série d'expériences s'inscrivait alors nécessairement dans le cadre de ses recherches : faire respirer à un chien ou à un lapin des gaz

1. "J'avais déjà remarqué, vers 1842, que les animaux asphyxiés par l'oxyde de carbone avaient le sang veineux rouge semblable au sang artériel" (BERNARD, Leçons sur les anesthésiques, 1875, p. 381). C'est certainement une erreur. De même, Bernard se trompe quand, dans une leçon faite en avril 1856, il rappelle "cette coloration rutilante que nous avons déjà fait connaître dans nos leçons, il y a environ dix ans ..." (BERNARD, Leçons sur les effets ..., 1857, p. 181).

2. Ms. 7a II, 7b, 7c et 15i.

3. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 489-490.

4. Voir OLMSTED, François Magendie (1944), p. 234.

5. Ms. 7b, p. 131

les plus divers, juste "pour voir" ce qui allait se passer.

Cependant, la plus ancienne note sur l'oxyde de carbone que nous ayons trouvée dans les papiers bernardiens, se place dans un contexte expérimental bien différent. Depuis 1846 Bernard étudiait comment se fait l'élimination du gaz carbonique insufflé sous la peau d'un animal. Il utilisait soit le gaz carbonique obtenu par des procédés chimiques, soit l'air expiré de ses poumons. Le 12 février 1847, Bernard eut l'idée de faire une expérience comparative en insufflant sous la peau des lapins du gaz carbonique, de l'hydrogène sulfuré et de l'oxyde de carbone. En ce qui concerne ce dernier gaz, voici la constatation laconique de l'expérimentateur :

"J'ai insufflé de l'oxyde de carbone ; l'animal est mort avec le sang rouge¹."

Aucun signe de surprise à propos de cette rougeur du sang. C'était un fait attendu. Il est évident qu'à ce moment-là, le 12 février 1847, Claude Bernard savait déjà que l'animal empoisonné par l'oxyde de carbone meurt avec le sang rutilant.

Voici le compte rendu original et jusqu'à présent inédit de la suite de ces recherches :

"Août 1847. Expériences comparatives sur l'empoisonnement par l'hydrogène sulfuré, l'acide prussique, l'oxyde de carbone et le sulfure de carbone.

1°) Moineau empoisonné par oxyde de carbone : chairs rouges rutilantes, sang rouge rutilant dans tous les vaisseaux artériels et veineux, n'exhale pas sensiblement d'odeur d'acide prussique. C'est le même phénomène qui arrive dans l'empoisonnement par l'acide prussique. L'acide prussique donnerait-il de l'oxyde de carbone ?

2°) Moineau empoisonné par hydrogène sulfuré. Les chairs deviennent noirâtres, le sang très noir partout, non coagulé.

3°) Moineau empoisonné par acide prussique : idem que pour l'oxyde de carbone.

1. Ms. 33b, f. 21 ; voir aussi Ms. 7c, p. 88-91.

4°) Par le sulfure de carbone : sang noir dans le coeur droit et rouge dans le coeur gauche.

Etudier comparativement ces différents effets."¹

La dernière phrase est un pium desiderium ; Bernard fut, d'après ses propres paroles, "distrain de poursuivre cette recherche".

L'intérêt des fragments que nous venons de citer réside tout d'abord dans le fait que Claude Bernard garda un silence complet à ce propos jusqu'à son cours de l'année 1853. La première mention imprimée des recherches bernardiennes sur l'intoxication oxycarbonée se trouve dans une édition américaine des leçons de Bernard, publiée à Philadelphie en 1854. Nous y reviendrons.

La note d'août 1847 contient une remarque fort intéressante : Bernard y constate une analogie entre l'empoisonnement par l'oxyde de carbone et celui par l'acide prussique, et il se pose la question de savoir si ce dernier "donnerait de l'oxyde de carbone". Nous voyons mise en oeuvre une importante idée bernardienne : une intoxication peut être expliquée, dans certains cas, par l'action de ce que les savants futurs appelleront un métabolite intermédiaire. L'analogie entre la mort provoquée par l'oxyde de carbone et celle qui résulte de l'empoisonnement par l'acide prussique n'est pas sans fondement, car dans les deux cas il s'agit, à vrai dire, d'une asphyxie des tissus. Bien entendu, Claude Bernard n'en sait encore rien. Il abandonnera sa première idée, et cela à juste titre, car les deux intoxications ne se ressemblent ni par les processus chimiques ni par les mécanismes physiopathologiques qui amènent l'asphyxie cellulaire².

Un fait est à retenir. En 1846, ou tout au début de l'année 1847, Claude Bernard avait établi que les animaux d'espèces différentes succombent à l'empoisonnement par l'oxyde de carbone en présentant un phé-

1. Ms. 7b, p. 59.

2. Dans ses leçons de 1856, Bernard analysera l'analogie apparente entre l'intoxication par l'oxyde de carbone et l'intoxication par l'acide prussique. Il mentionnera alors une erreur dans laquelle il est tombé autrefois en croyant que l'acide prussique empêche le sang de devenir rutilant. Cf. BERNARD. Leçons sur les effets ... (1857), p. 194-195.

nomène assez particulier : leur sang est rutilant non seulement dans les artères mais aussi dans les veines. Après l'"expérience pour voir", cette "observation" représente le second pas de la démarche bernardienne. Il y est arrivé "sans opinion préconçue", ne sachant, dit-il, "absolument rien sur le mécanisme de cet empoisonnement".

Quelles étaient au juste les connaissances de l'époque sur l'intoxication oxycarbonée ? L'observation de Claude Bernard constituait-elle vraiment une nouveauté scientifique ?

Un regard en arrière : quelques jalons dans l'histoire de l'intoxication oxycarbonée

Depuis des temps lointains on savait que la vapeur de charbon alourdit la tête et peut causer la mort. Aristote raconte que certaines odeurs peuvent tuer des animaux "tout comme aussi les hommes ont la tête appesantie par la vapeur de charbon et qui périssent souvent"¹. La première hypothèse sur le mécanisme de cette intoxication remonte à Erasistrate (III^e siècle av. J.-C.) qui, selon un témoignage de Galien, affirmait que la vapeur de charbon raréfie l'air et rend ainsi impossible la respiration normale². Il était dans les habitudes de Galien de citer ses confrères alexandrins seulement pour les mettre en défaut : le médecin de Pergame soutenait donc l'opinion selon laquelle la vapeur de charbon gêne la respiration parce qu'elle épaissit l'air³. D'après Lucrèce,

1. Cité d'après la traduction de R. Mugnier. Voir ARISTOTE, Petits traités... (1957), p. 41.

2. Voir LEWIN, "Histoire de l'intoxication oxycarbonée" (1910).

3. Claude Bernard s'est vivement intéressé à certains aspects de l'histoire de la médecine. Dans ses leçons, il a plusieurs fois donné un aperçu historique sur l'intoxication oxycarbonée, soulignant chaque fois l'importance des travaux classiques du point de vue de la richesse d'imagination créatrice et leur extrême faiblesse due à l'absence de preuves expérimentales. Bernard cite et commente les opinions d'Erasistrate et de Galien. Particulièrement intéressante est une note inédite sur ce sujet où Bernard donne raison à Galien contre Erasistrate, car, écrit-il, la vapeur de charbon est de toute évidence plus lourde que l'air. Voir Ms. 31a, f. 129-130.

l'organe attaqué par cette vapeur nocive serait le cerveau. On doit à Caelius Aurelianus une assez bonne description des symptômes cliniques de cet empoisonnement, notamment la mention des troubles de la motilité et de la sensibilité. L'empereur Julien l'Apostat faillit mourir d'une intoxication oxycarbonée. La vapeur de charbon fut utilisée pour des suicides (par exemple Quintus Catulus) et même pour des meurtres. Plusieurs auteurs médiévaux de langue arabe et latine en parlent¹.

A partir du XVI^e siècle, les observations cliniques concernant cet empoisonnement se font encore plus nombreuses. Nous ne citerons ici que les descriptions et les remarques très pertinentes d'Amatus Lusitanus, d'Ambroise Paré, de Nicolas Monardes, de Francis Bacon et de Marcello Donato. Chez ce dernier, il est pour la première fois question d'une "coloration vivante du visage"².

Les auteurs de la première moitié du XVIII^e siècle tentèrent une explication mécanique de l'action de ce gaz vénéneux. Pour Richard Mead (1673-1754), la vapeur de charbon tue parce qu'elle agit sur l'élasticité du fluide nerveux et provoque la flaccidité des alvéoles pulmonaires. Friedrich Hoffmann (1660-1742), dont la description d'une intoxication oxycarbonée à Iéna en 1716 fut longtemps considérée comme classique, croyait que la vapeur de charbon est peu élastique et que, de ce fait, elle ne peut pas tenir gonflés les alvéoles quand elle se trouve dans les poumons à la place de l'air³.

Les connaissances sur les effets toxiques de la vapeur de charbon restèrent à peu près au même point jusqu'à la fin du XVIII^e siècle. Prenons comme exemple une thèse sur cette question de toxicologie, thèse que, en 1769, le fameux Joseph Ignace Guillotin présenta à la Faculté de Médecine de Paris⁴. Tout d'abord, cet écrit universitaire répète mot

1. LEWIN, *Op. cit.* Pour la période classique, cf. ESSER, "Antike Gasvergiftungen" (1939), p. 21-26. Voir aussi NEUBURGER, "Zur Geschichte ..." (191'), et LEWIN, *Die Gifte in der Weltgeschichte* (1920).

2. DONATO, *De medica historia ...* (1588), f. 61.

3. Voir BENEDICENTI, *Malati, medici e farmacisti* (1947), p. 981 et 1011.

4. GUILLOTIN, *An carbonum vapor ...* (1769).

à mot le texte d'une autre thèse, soutenue dans le même cadre plus de vingt ans auparavant (A.C. Lorry, 1747)¹. En outre, les limitations intellectuelles de cette dissertation sont telles que celle-ci aurait bien pu être rédigée à l'époque médiévale.

C'est donc seulement vers la fin du XVIII^e siècle que débutèrent, et cela en France, des recherches expérimentales sur ce sujet. En 1774, l'Académie des Sciences chargea Antoine Portal (1742-1832), professeur de médecine au Collège de France, d'un rapport sur les conditions de l'asphyxie due à la vapeur de charbon. A la suite de la mort du sieur Le Maire et de son épouse, marchands de modes parisiens à l'enseigne de La Corbeille galante, l'Académie voulut savoir si la mort due au gaz de combustion laissait des traces caractéristiques sur le cadavre. Portal étudia le problème dans ses aspects cliniques et anatomo-pathologiques. Il observa la tuméfaction des vaisseaux de la tête, la conservation prolongée de la chaleur après la mort, le retard de la rigidité cadavérique et la coloration noire du sang, difficilement coagulable et formant souvent des ecchymoses². Pour compléter ces recherches, Portal fit quelques expériences sur des animaux et incita deux médecins italiens qui suivaient ses cours au Collège, Troja et Carminati, à pousser plus loin ce genre d'expérimentation.

C'est en 1778 que Michele Troja (1747-1827), à l'époque chirurgien-assistant de l'Hôpital de Saint-Jacques à Naples et ancien élève de Portal, publia les résultats d'une série d'expériences sur des animaux exposés aux gaz toxiques dans des caisses de bois, soigneusement fermées et pourvues de fenêtres. Il observa ainsi le comportement des chiens, des lapins, des oiseaux et des grenouilles succombant à l'action

1. Le premier à s'en apercevoir fut Claude Bernard. Voir Ms. 31 a, f. 137-138. Cependant, il faut bien dire qu'il ne s'agit pas d'un plagiat au sens strict ; c'était plutôt une coutume de l'époque.

2. PORTAL, Rapport sur les effets des vapeurs méphitiques ... (1774). C'est à juste titre que Claude Bernard a insisté, à plusieurs reprises, sur les mérites de Portal, son prédécesseur à la chaire de médecine du Collège de France. Bernard a ignoré le travail de D.B. Harmant (1723-1782) de Nancy, presque contemporain de celui de Portal. Voir LARCAN, "Description de l'intoxication oxycarbonée par D.B. Harmant ..." (1968).

délétère de la vapeur de charbon. Immédiatement après la mort de ces animaux, il fit l'autopsie de leur cadavre. Troja constata que chez des animaux tués de cette manière les poumons sont percés en plusieurs endroits, le sang est spumeux et - fait capital - d'un rouge pourpre dans tous les vaisseaux de telle sorte que le sang veineux ne se distingue guère du sang artériel¹.

Si on allume du charbon, écrit Troja, dans l'intérieur d'une caisse où on enferme l'animal, on trouve le sang de tous les vaisseaux, même très longtemps après la mort, d'une couleur pourpre². Mais Troja ne sut pas tirer profit de cette belle observation. Ayant remarqué les lésions pulmonaires, le sang spumeux et même la présence de bulles d'air dans le ventricule gauche, il formula une hypothèse assez astucieuse sur le mécanisme de la mort dans cet empoisonnement. D'après lui, le sang d'un animal ou d'un homme dans les conditions normales consume complètement l'air qu'il reçoit à travers le poumon ; mais ce sang n'est pas capable de consumer les vapeurs méphitiques, lesquelles préservent leur "état élastique" et, pénétrant dans les vaisseaux et dans le coeur, causent la mort. A l'autopsie, tous les animaux à sang chaud suffoqués par l'oxyde de carbone présentaient des perforations dans les poumons. Troja affirma donc que ces lésions sont la cause immédiate de la mort chez cette catégorie d'animaux. D'après ses expériences, les amphibiens succomberaient par un mécanisme physiopathologique différent, à savoir par lésions du système nerveux.

Peut-on vraiment parler d'une étude scientifique de l'intoxication oxycarbonée à l'époque où la définition chimique de la substance responsable n'existait pas encore ? Dans les expériences de Troja la mort des animaux résultait d'un concours assez compliqué de plusieurs facteurs que le savant napolitain n'était pas en mesure d'analyser.

C'est un peu plus tard qu'on commence à connaître la composition chimique des "vapeurs méphitiques". Il est vrai qu'en 1776 le médecin

1. TROJA, "Mémoire sur la mort des animaux ..." (1778).

2. Voir LEWIN, "Histoire ..." (1910), p. 151.

et chimiste J.M.F. Lassone (1717-1788) avait déjà obtenu l'oxyde de carbone en réduisant l'oxyde de zinc par le charbon, mais il confondait ce gaz avec l'hydrogène. Humboldt préconisa l'existence d'un "acide carbonique incomplet" (1797). Enfin, Priestley décrivit les propriétés physiques de l'oxyde de carbone et William C. Cruickshank (1745-1800) démontra que ce gaz est composé exclusivement du carbone et de l'oxygène en quantités atomiques égales (1800). En 1802, les chimistes français Ch. Desormes et N. Clément, après avoir obtenu l'oxyde de carbone à l'état de grande pureté, confirmèrent l'hypothèse de Cruickshank sur la formule chimique de ce gaz et, en plus, constatèrent qu'il "fait périr sur le champ les animaux"¹.

L'influence néfaste de l'oxyde de carbone sur l'économie animale fut étudiée ensuite par deux médecins parisiens : Pierre-Hubert Nysten (1774-1817) et Pierre-Adolphe Piorry (1794-1879). Nysten injecta ce gaz directement dans la veine jugulaire d'un chien et constata qu'il produit par son action mécanique plus de troubles que l'acide carbonique. Selon cet auteur (1811), l'oxyde de carbone "agit spécialement quand on le respire, en portant obstacle aux phénomènes chimiques de la respiration". Nysten remarqua que l'intoxication par ce gaz "brunit beaucoup le sang artériel"².

Si cette observation peut surprendre à première vue, n'oublions pas que, d'une part, le sang ne rougit pas si l'oxyde de carbone y est introduit par la voie endoveineuse, et que, d'autre part, la théorie de Nysten semblait exiger cela. La respiration rend le sang rouge ; en portant obstacle à ce processus, il fallait s'attendre à ce que le sang artériel brunît et non pas que le sang veineux devînt rutilant.

L'opinion de Nysten eut une diffusion mondiale grâce à Orfila qui l'exposa dans son célèbre traité de toxicologie³.

1. DESORMES et CLEMENT, "Précis d'expériences..." (1802).

2. NYSTEN, Recherches de physiologie ... (1811).

3. ORFILA, Traité des poisons (1815), tome II, 2e partie, p. 68-69. L'illustre toxicologue maintiendra son opinion jusqu'à la cinquième édition de son traité (1852).

Par contre, les recherches de Piorry demeurèrent longtemps ignorées, bien que très supérieures à celles de Nysten. Laissons la parole à Piorry lui-même qui écrira, en présentant sa candidature à l'Académie des Sciences :

"Dans les expériences sur l'inspiration des gaz autres que l'air (Thèse sur la submersion, 1826), M. Piorry constata le premier (1826) que le sang des hommes et des animaux soumis à l'action de la vapeur du charbon qui s'allume (oxide de carbone et hydrogène carboné), présente une belle couleur rouge cerise¹ ; que, dans ce cas, la mort a lieu bien plus tôt et d'une manière bien plus assurée que par la respiration du gaz acide carbonique provenant de l'ignition de la braise enflammée, dont les vapeurs donnent au sang une teinte noire constamment mortelle²".

Lors de ses études détaillées sur les altérations du sang par le pus, par les "matières morbifiques" et par les substances toxiques, Piorry arriva à la conclusion "que les prétendues asphyxies par les gaz délétères (oxide de carbone, hydrogène carboné, acide sulfhydrique, hydrogène arseniqué, etc.) ne sont autre chose que des altérations du sang³". Selon lui, on doit rapporter les symptômes cliniques "à l'action directe du gaz sur le sang et à l'action consécutive du sang sur les centres nerveux⁴". Ces affirmations sont particulièrement clairvoyantes, quasi prophétiques.

Dans sa déclaration de 1856, Piorry défendit sa priorité vis-à-vis de Claude Bernard, sans mentionner expressément les travaux de ce dernier. Manifestement, il ignorait les recherches de Troja.

Avec la révolution industrielle et l'extension de l'éclairage au gaz, l'intoxication oxycarbonée gagna en actualité. Parmi les chercheurs

1. Effectivement, Piorry écrivit en 1826 : "Tribus in suffocatis canibus, quos interfecerat carbo ignem concipiens, plane rubrum et rosaceum invenimus sanguinem, omniaque organa rubebant."

2. PIORRY, Exposé analytique ... (1856), p. 14-15.

3. PIORRY, Traité des altérations de sang (1834-1840) ; Exposé analytique (1856), p. 41.

4. Voir LEWIN, "Histoire ..." (1910).

qui s'en occupèrent entre 1830 et 1846, rappelons Jean-Paul Marye, Gabriel Tourdes, Félix Leblanc et Alphonse Guérard.

Le docteur Marye, médecin du quartier Saint-Jacques à Paris, raconte qu'il fut souvent appelé pour des cas d'accident ou de suicide par la vapeur de charbon. Dans un ouvrage publié en 1837, il décrit très bien les symptômes cliniques de cet empoisonnement et, avec Piorry et contre Portal et Orfila, affirme que le sang des asphyxiés possède une couleur vive, rutilante¹. Portal avait vu les poumons gorgés d'un sang noir et chaud ; par conséquent les meilleurs remèdes lui semblaient être la saignée et les substances rafraîchissantes. Bien au contraire, Marye, ayant vu à l'autopsie une situation anatomo-pathologique différente, préférait réchauffer ses malades et leur administrer des toniques.

C'est le moment de mentionner un fait historique fort curieux qui, malheureusement, n'a pas eu la publicité qu'il méritait. Un Anglais, Samuel Witter, expérimenta sur lui-même les effets de l'oxyde de carbone, et en informa le public par une lettre au Philosophical Magazine (1814). Après avoir respiré une petite quantité du gaz en question, il demeura dans un état d'insensibilité complète et presque sans pouls pendant une demi-heure, mais on parvint à le rappeler à la vie en lui insufflant dans les poumons de l'oxygène pur "dont l'action fut favorable et rapide"².

Revenons en France, où Ch. P. Ollivier d'Angers (1796-1845) confirma les observations de Marye. Il nota à plusieurs reprises, en particulier lors de l'autopsie d'une certaine demoiselle Angélique, ayant succombé au gaz d'éclairage, "le sang, très fluide, présentant une belle couleur d'un rouge pourpre"³.

A Strasbourg, le médecin légiste Gabriel Tourdes (1810-1900) fit une série d'expériences sur les animaux pour jeter plus de lumière sur l'empoisonnement de la famille Beringer par le gaz d'éclairage, empoisonnement

1. MARYE, De l'asphyxie par la vapeur de charbon (1837).

2. Philosophical Magazine, t. 43, 1814. Ce fait est relaté dans les Annales d'Hygiène, t. 30, 1843, p. 48 et suiv.

3. Annales d'Hygiène, 1838, p. 114.

qui eut lieu dans la nuit du 30 décembre 1840 au 1er janvier 1841. D'emblée, sur les cadavres humains, il trouva des tissus, en particulier ceux des poumons et du foie, "offrant une teinte d'un rouge vif éclatant¹". Les expériences sur des animaux différents (lapins, chiens, pigeons, etc.) permirent d'établir, à peu près, les doses mortelles et la rapidité de leur action, mais on n'avança guère l'explication du mécanisme de la mort.

Le chimiste Félix Leblanc (1813-1886) apporta des preuves que l'oxyde de carbone représente effectivement la fraction la plus dangereuse de la vapeur de charbon et du gaz d'éclairage. Une concentration infime de CO dans l'air inspiré suffit pour tuer rapidement des animaux : environ 0,2-0,3 % pour donner la mort à un chien, et à peine 0,1 % pour faire périr un moineau. Dans l'air sortant d'une fournaise contenant du charbon en ignition, Leblanc trouva 0,54 % d'oxyde de carbone, donc une concentration dépassant les doses mortelles². De nombreuses recherches toxicologiques ultérieures ont pleinement confirmé les observations de Leblanc. Une quantité aussi minime que 0,05-0,10 % d'oxyde de carbone dans l'atmosphère provoque une perte de conscience, des convulsions et des troubles extrêmement graves chez l'homme et chez les autres Vertébrés. L'inspiration d'une partie de CO sur 800 parties d'air fait mourir sur le champ la plupart des animaux de laboratoire.

Rappelons enfin un article d'Alphonse Guérard (1796-1874) sur l'emploi de l'oxyde de carbone et son action toxique, car c'était la dernière mise au point à la veille des expériences bernardiennes. Guérard résume les recherches de Leblanc, mentionne le cas de Witter, ignore les expériences de Trøja et de Piorry, n'offre aucune explication du mécanisme de l'action de l'oxyde de carbone et rapporte une

1. TOURDES, Relation médicale des asphyxies ... (1841), p. 31.

2. LEBLANC, Recherches sur la composition de l'air confiné (1842). Dans son Rapport (1867) et dans plusieurs leçons, Bernard rappelle d'une manière élogieuse ces expériences de Leblanc.

observation personnelle où il vit, à l'autopsie, "du sang liquide et noir"¹.

Voilà donc la situation au moment où Claude Bernard commence à étudier l'intoxication oxycarbonée. Il n'est pas très bien renseigné sur la bibliographie et les travaux de ses prédécesseurs. Il connaît les ouvrages de Nysten, de Leblanc, d'Orfila et probablement celui de Tourdes ; c'est beaucoup plus tard qu'il lira les publications de Portal, de Troja et de Marye, et il ne dira jamais un mot des travaux de Piorry.

En conclusion, Bernard n'est pas le premier à avoir constaté la couleur rutilante du sang veineux chez les asphyxiés par l'oxyde de carbone, mais il a effectivement découvert ce fait avant d'en avoir pris connaissance par la lecture. Il a parfaitement raison de dire qu'aucune idée préconçue ne l'avait guidé. La seule hypothèse alors en vogue (à savoir le blocage de la respiration dans les poumons ou dans le sang) lui aurait suggéré, comme à Nysten, un résultat opposé.

Dans son historique des découvertes scientifiques de Claude Bernard, le savant jésuite Guillaume Hahn suppose que notre physiologiste avait en effet une idée préconçue laissant prévoir un résultat opposé à celui réellement obtenu.

"Aussi - écrit Hahn - les molécules de ce gaz, appelé oxyde de carbone, ne contiennent-elles pour chaque atome de carbone qu'un atome d'oxygène. Un chimiste pourrait être tenté d'assimiler l'influence pernicieuse de l'oxyde de carbone à celle de l'acide carbonique, et de tout ramener à une asphyxie par défaut d'oxygène. Le carbone, imparfaitement saturé par un seul atome d'oxygène, en emprunterait un second au sang qui par là deviendrait impropre à ses fonctions². Dès 1846, Claude Bernard entreprit des expériences sur les effets physiologiques de l'oxyde

1. GUERARD, "De l'emploi industriel de l'oxyde de carbone et de l'action de ce gaz sur l'économie animale" (1843).

2. En fait, c'est l'hypothèse de Chenot, conçue et publiée seulement en 1854.

de carbone : quel ne fut pas son étonnement de trouver, dans le cas d'empoisonnement par ce gaz, le sang plus rutilant qu'à l'état normal, et cela non seulement dans les artères, mais aussi dans les veines !¹

Bien que très astucieuse, cette présentation de la démarche intellectuelle de Bernard ne trouve aucun appui dans les documents. Nous préférons croire au témoignage de Bernard lui-même qui nie l'"étonnement", attitude d'esprit supposant une idée préconçue.

La découverte du fait que l'intoxication oxycarbonée provoque une couleur particulière du sang exigeait des hypothèses explicatives. Pourquoi le sang devient-il rutilant ? Quelles conclusions générales sur la physiologie du sang peut-on en tirer ? Questions sans réponse. L'observation restait comme suspendue dans le vide, isolée et sans lien avec les autres phénomènes physiologiques.

"Je gardai - dit Claude Bernard - cette observation pendant longtemps sans m'en servir autrement que pour la citer dans mes cours à propos de la coloration du sang."

En fait, Claude Bernard ne pouvait pas s'en servir avant d'aborder la question beaucoup plus générale de la respiration et du transport des gaz par le sang.

Pour bien comprendre les recherches ultérieures, il faut rappeler, au moins très brièvement, quel était, avant 1846, l'état des connaissances sur le rôle du sang dans les phénomènes de la respiration.

Connaissances anciennes sur la fonction respiratoire du sang

Pour les médecins et naturalistes de l'Antiquité et du Moyen Age, la respiration est un processus à la fois indispensable pour le maintien de la vie et incompréhensible dans son essence. En l'absence de connais-

1. HAHN, "Claude Bernard, ses découvertes et ses théories" (1880), p. 84.

sances anatomo-physiologiques et physico-chimiques réelles, on se paye volontiers de mots et d'images. Qui ne sait pas que le feu est à la fois refroidi et corroboré par un courant d'air ? Ainsi, on s' imagine aisément que la respiration peut servir, d'une part, à empêcher que la chaleur vitale, produite dans le coeur, ne consume l'organisme tout entier, et, d'autre part, à soutenir et à renforcer la chaleur innée, ce feu matériel. La respiration rafraîchit l'organisme dans les deux sens de ce terme. L'air doit être distribué au corps vivant, dit Galien, en tant que "substance" et en tant que "qualité". Chez l'homme, son entrée se fait par les poumons et par les pores de la peau ; sa distribution est l'oeuvre du système artériel. Pour un Aristote ou pour un Erasistrate, les artères ne contiennent pas du sang mais seulement un principe aérien, le pneuma. Pour eux, le sang artériel, observé après la blessure d'un vaisseau, n'est qu'un produit artificiel, résultat d'un afflux impétueux dû à l'horror vacui. Pour plusieurs autres savants de l'Antiquité - et, parmi eux, c'est Galien qui influencera le plus la postérité -, il existe bien du sang dans les artères. Ce sang se distingue de celui des veines par une couleur plus vive et plus claire ("dorée", disent les auteurs grecs). Les systèmes artériel et veineux n'ont ni la même source (le foie, dans un cas; le coeur, dans l'autre), ni la même fonction. Le premier est nutritif, le second est réchauffant et vivifiant. Selon Galien, il se produit bien, dans les poumons, un contact entre les deux systèmes et entre l'air et le sang. C'est par cette voie que le coeur reçoit la "substance de l'air" et "la qualité frigorifique" et qu'il élimine "des particules effervescentes et comme brûlées et fuligineuses". Si Galien s'évertue à expliquer la connexion pulmonaire des deux systèmes vasculaires, mérite incontestable que soulignent Siegel et Pagel dans leurs publications toutes récentes, il n'obtient sur ce point aucune compréhension de la part de ses adeptes les plus fidèles. Pour les galénistes du Moyen Age ou de la Renaissance, les systèmes artériel et veineux sont bien cloisonnés : une petite partie du sang veineux passerait dans le système artériel par des trous invisibles que des considérations théoriques situent

dans la cloison interventriculaire ; dans le ventricule gauche se produirait une "effervescence" du sang entrant en contact avec de l'air ; le sang veineux et le sang artériel seraient injectés, sans retour, dans les organes et consommés par eux ; dans des conditions normales, le sang artériel ne passerait jamais dans le système veineux.

La différence entre la couleur du sang artériel et celle du sang veineux fut connue de tous les temps, mais il est évident que, dans la perspective théorique que nous venons de rappeler, la question du "changement" de la couleur du sang ne pouvait pas se poser. Dans le cadre de la physiologie classique, ce problème n'existait pas. Parmi les critiques formulées par les contemporains de Harvey à l'égard de sa découverte, l'une des plus gênantes pour le savant anglais fut celle de Johann Vesling qui se rapportait précisément à la différence de la couleur entre les deux sangs. D'après Vesling, la théorie de Harvey soulève un problème là où, jusqu'alors, il n'y en avait aucun. Si les deux sangs appartiennent au même circuit clos, comment expliquer la différence de leur coloration ? Dans sa Deuxième réponse à Riolan, Harvey affirme que "le sang des artères est le même que celui des veines" et, visiblement ennuyé par la critique de Vesling, minimise l'importance de la couleur vermeille du sang artériel. Ce n'est pas, d'après lui, une vraie caractéristique de ce sang, "car, pour ce qui concerne la couleur, toutes les fois que le sang sort par une étroite ouverture, il est comme filtré et plus ténu". Lorsqu'on ouvre largement une artère, déclare Harvey, le sang reçu aura l'apparence du sang veineux ; lorsqu'on exprime le sang des poumons, il semble plus vermeil que celui des artères !

Dans un ouvrage théologique condamné par l'Eglise et extrêmement peu répandu, Michel Serveto (1511-1553) affirma, en 1553 déjà, que le sang passe du coeur droit dans le ventricule gauche "par la voie du poumon" et que ce passage est nécessaire à la vie parce que le sang doit se mélanger avec l'air. Serveto observa que le sang revient "jaune" du poumon, c'est-à-dire que le passage pulmonaire change le sang veineux en sang artériel : "A pulmonibus praeparatur, flavus efficitur, et a

vena arteriosa in arteriam venosam transfunditur." Il faudra attendre encore un siècle pour voir triompher des idées contredisant à tel point la physiologie classique¹.

En 1667, Carlo Fracassati (mort en 1672), médecin bolonais et collaborateur de Malpighi, publia dans le Journal des sçavans et dans les Philosophical Transactions une observation à la fois simple et fondamentale : le caillot de sang veineux rougit au contact de l'air².

Un iatrochimiste d'Oxford, Richard Lower (1631-1691), démontra que le sang devient rouge lors de son passage à travers le poumon, mais cela seulement à condition que l'accès de l'air dans cet organe ne soit pas gêné³. Le célèbre physicien R. Hooke réussit à maintenir longtemps vivant un chien à travers les poumons duquel il faisait passer, par deux perforations du thorax, un courant d'air continu. D'un coup se trouvait anéantie la théorie de certains iatrophysiciens qui attribuait la rougeur du sang artériel à un phénomène d'ordre mécanique : les mouvements alternatifs d'inspiration et d'expiration auraient pour effet de brasser le sang dans les poumons et l'attrition ferait rougir les globules. Mais l'insufflation artificielle de Hooke rend le sang vermeil sans qu'il y ait de mouvements pulmonaires.

Lower en tira la conclusion que cette coloration se manifeste parce que des particules spéciales de l'air, le spiritus nitrosus, s'ajoutent au liquide sanguin (1669). La fonction de la circulation pulmonaire serait en premier lieu l'aération du sang, c'est-à-dire l'artérialisa-

1. Pour l'histoire des anciennes connaissances sur la respiration, voir P. BERT, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration (1870) ; BORUTTAU, "Versuch einer kritischen Geschichte der Atmungstheorien" (1909) ; LIEBEN, Geschichte der physiologischen Chemie (1935) ; BUESS, "Aperçu historique des théories de la respiration" (1949) ; FARBER, "The color of venous blood" (1954) ; WILSON, "Transformation of ancient concepts of respiration in the XVII century" (1960) ; COURNAND, "Air and Blood" (1964) ; BELLONI, "La fiamma vitale ..." (1966) et CULOTTA, "On the color of blood ..." (1970). Les textes fondamentaux, d'Aristote à Borelli, sont rassemblés et commentés par GRAUBARD, Circulation and respiration (1964).

2. FRACASSATI, "An experiment..." (1667).

3. LOWER, Tractatus de corde ; item de motu et colore sanguinis (1669).

tion du sang veineux.

D'après John Mayow (1641-1679), contemporain et concitoyen de Lower, l'air contient une substance particulière, le nitrum aeris ou esprit igno-aérien, qui est indispensable à la respiration tout comme à la combustion et dont l'ajout transforme le sang veineux en sang artériel¹. En appliquant aux animaux d'expérience la "méthode statique" de Santorio, Mayow trouva que la respiration provoque une perte et non pas un gain de poids. L'esprit igno-aérien agit dans l'explosion de la poudre ; il permet également les fermentations. D'ailleurs, pour Mayow la combustion n'est qu'une "fermentatio maxime impetuosa". Dans l'acte respiratoire, l'air cède donc une partie de son nitrum au sang : c'est grâce à cette substance que le sang veineux devient rouge à la surface quand il se trouve en contact avec l'air atmosphérique in vitro, comme l'avait observé Fracassati, et c'est grâce à l'air que le sang s'artérialise en traversant les poumons, comme l'avait bien vu Lower. Et Mayow eut l'intuition géniale de considérer le placenta comme une sorte de poumon où les artères placentaires apporteraient l'esprit igno-aérien pour la respiration du fœtus. Mayow constata que des bulles infiniment petites de gaz se dégagent du sang que l'on soumet à l'action du vide de Torricelli. Cette même année 1669, Robert Boyle (1627-1691) appliqua, lui aussi, la pompe pneumatique à l'étude du sang et démontra que ce liquide contient des gaz. La nature et la quantité de ces gaz demeureront encore longtemps énigmatiques.

Au XVIII^e siècle, Joseph Black (1728-1791) décrivit l'air fixe, substance gazeuse qui n'est autre chose que le gaz sylvestre de Van Helmont et qui recevra plus tard les noms de gaz carbonique, acide carbonique et anhydride carbonique. Black prouva que ce gaz se dégage non seulement au cours de la combustion du charbon, de la fermentation du vin et des nombreuses réactions chimiques, mais qu'il se trouve également dans l'air expiré. En soufflant dans l'eau de chaux, l'homme ou un animal vertébré produit un précipité qui est caractéristique pour la présence de l'air fixe. La respiration serait donc la transformation d'un

1. MAYOW, Tractatus quinque medico-physici (1674).

principe actif de l'atmosphère en air fixe (1754).

Quant au gaz auquel Lavoisier donnera le nom d'oxygène (1777), il fut découvert par Scheele, Priestley et Lavoisier lui-même. Joseph Priestley (1733-1804) décrivit les propriétés de "l'air déphlogistiqué", attribua à son action la coloration rouge, "fleurissante", du sang qui se produit dans le poumon in vivo ou dans les caillots in vitro et montra que le sang réagit, même s'il est séparé de l'air par une membrane humide semblable à celle des alvéoles pulmonaires¹. Cependant, obnubilé par la théorie de Stahl, Priestley considère la respiration comme "un procédé phlogistique".

Dans une admirable série de mémoires, rédigés de 1777 à 1790, Antoine-Laurent Lavoisier (1743-1794) expliqua d'une manière nouvelle les phénomènes chimiques et caloriques de la respiration, phénomènes liés aux "changements que le sang éprouve dans les poumons". En respirant, l'animal ou l'homme absorbe "l'air éminemment respirable" (oxygène) et dégage de "l'acide crayeux aériforme" (acide carbonique). Ce processus correspond, pour Lavoisier, à une combustion qui libère le calorique, crée la chaleur animale².

D'emblée, Lavoisier fut frappé par ce qu'il y a de similaire, voire d'identique, dans les phénomènes de combustion, dans la calcination des métaux et dans la respiration des animaux :

"Toutes les circonstances - écrit-il - sont les mêmes, jusqu'à la couleur des résidus : ne pourroit-on pas en induire que la couleur rouge du sang est due à la combinaison de l'air éminemment respirable

1. PRIESTLEY, Experiments and observations, t. 3 (1777), p. 57.

2. Les recherches de Lavoisier sont bien étudiées dans les ouvrages biographiques rédigés par BERTHELOT, GRIMAU, DAUMAS, GUERLAC et VELUZ. Une excellente appréciation générale par CANGUILHEM dans TATON, Histoire générale des sciences, t. II, 2^e édit. (1969), p. 621-624. Pour notre sujet, voir en particulier HEMMETER, "Lavoisier and the history of the physiology of respiration" (1918). Pour l'historique des connaissances sur la respiration après Lavoisier, il faut consulter - outre les publications déjà citées - une thèse récente de CULOTTA, A history of respiratory theory : Lavoisier to Paul Bert (1968), et l'article du même auteur : "On the color of blood" (1970). Des renseignements utiles se trouvent également dans GOODFIELD, The growth of scientific physiology (1960).

ou plus exactement ... à la combinaison de la base de l'air éminemment respirable avec une liqueur animale, de la même manière que la couleur rouge du mercure précipité rouge et du minium est due à la combinaison de la base de ce même air avec une substance métallique¹?"

Si c'est l'oxygène qui confère au sang la même belle couleur rouge qu'il donne à certains métaux (par exemple, en changeant le mercure en minium ou le fer en rouille), il faut qu'au moins une partie de ce gaz soit absorbée par le sang et répartie dans les artères. Lavoisier émit cette hypothèse en 1777. La suite de ses recherches l'orienta dans un sens un peu différent². En étudiant surtout les aspects calorifiques de la respiration, Lavoisier arriva à la conclusion que l'oxygène, apporté dans l'organisme par l'air inspiré, sert "pour une combustion lente d'une partie de l'hydrogène et du carbone que contient le sang". La chaleur développée par la combustion du carbone, et dont Lavoisier et Laplace calculèrent l'importance d'après la quantité de gaz carbonique exhalé, ne suffit pas pour rendre compte de toute la chaleur produite par un animal. Pour balancer les comptes, il fut nécessaire de supposer une transformation exothermique de l'hydrogène en eau. Cette combustion, "absolument nécessaire à l'entretien de la chaleur animale", se fait, d'après Lavoisier, surtout sur place, au lieu même où s'opère le premier contact entre le sang et l'oxygène, à savoir dans les poumons. Exprimée en 1785 et en 1789, cette hypothèse contredit dans une certaine mesure l'explication de la couleur vermeille du sang artériel par la combinaison de ce dernier avec l'oxygène. Lavoisier évita de s'expliquer clairement sur ce point. Tout en admettant que la combustion vitale se fait "peut-être aussi dans d'autres endroits du système", c'est-à-dire hors des poumons, l'illustre chimiste ne pouvait pas facilement sauver son explication de la couleur du sang, car il avait

1. LAVOISIER, "Expériences sur la respiration des animaux" (1777), p. 192. Bien que rédigé en 1777 et publié sous cette date dans les Mémoires de l'Académie des Sciences, ce texte fut réellement imprimé seulement en 1781.

2. Voir LAVOISIER, Oeuvres, t. II (1862), où sont reproduits les mémoires de 1780, de 1785 et de 1789.

entre-temps identifié les résidus de cette combustion. Et chacun sait que l'eau et le gaz carbonique n'ont pas de couleur. Toutefois, Lavoisier avait la possibilité d'imaginer qu'une partie, non brûlée, de l'oxygène circule dans le sang. Du reste, Lavoisier et Séguin remarquèrent que l'activité musculaire et la digestion augmentent la consommation d'oxygène inspiré (1789).

Une remarque d'Armand Séguin (1767-1835) fait tout de même penser que Lavoisier a abandonné son explication initiale. Exposé à l'hydrogène, le sang artériel change de couleur et devient sombre. De ce fait, écrit Séguin, "on peut conclure, avec M. Lavoisier et le docteur Crawford ... que le changement de couleur que le sang éprouve dans les veines provient de sa combinaison avec ce principe¹".

Dans les années qui suivirent la publication des découvertes de Lavoisier, allait s'imposer de plus en plus l'idée que les transformations fondamentales ne peuvent pas s'opérer dans le poumon et que, par conséquent, le sang doit servir de véhicule aux gaz respiratoires.

Selon J.L. Lagrange et J.H. Hassenfratz, la combustion animale se ferait dans le sang du corps entier. Il est intéressant de noter que l'argumentation de Jean Hassenfratz (1755-1827) est fondée en grande partie sur des expériences et des considérations relatives à la couleur du sang artériel. Mis en contact avec de l'oxygène, le sang veineux devient rouge, tandis que le sang artériel perd sa couleur vermeille quand on l'expose à l'hydrogène. Ces expériences in vitro, ainsi qu'une observation de Fourcroy (la diminution de l'intensité de la couleur vermeille dans le sang continuellement en contact avec l'oxygène), représentent pour Hassenfratz la preuve formelle que "l'oxigène se combine peu à peu avec l'hydrogène et le carbone du sang pendant la circulation²".

1. SEGUIN, "Second mémoire sur le calorique" (1790), p. 267.

2. HASSENFRTZ, "Sur la combinaison de l'oxigène avec le carbone et l'hydrogène du sang" (1791).

Le naturaliste italien Lazzaro Spallanzani (1729-1799) montra que les tissus isolés "respirent", c'est-à-dire consomment de l'oxygène et dégagent de l'acide carbonique. Nous ne voulons pas entrer ici dans les détails des querelles sur le lieu exact de la "calorification" ; Claude Bernard participera activement à l'élucidation de ce problème et nous espérons pouvoir traiter ce sujet dans un autre contexte. Il suffit de rappeler ici la conclusion de William Edwards, à savoir que "l'acide carbonique expiré est une exhalation qui provient en tout ou en partie de l'acide carbonique contenu dans la masse du sang¹" et ne se crée pas dans les poumons eux-mêmes. Sans doute possible, le sang devait véhiculer à la fois l'oxygène et l'acide carbonique. La question se posait alors de savoir si ces gaz forment une phase physique du sang ou se trouvent là en liaison chimique.

Pendant la première moitié du XIX^e siècle, les recherches sur la physiologie de la respiration visaient à établir le bilan exact de l'air inspiré et expiré, à déterminer la quantité des gaz dans le sang et à trouver les rapports entre ces quantités, d'une part, et les propriétés du sang et les conditions ambiantes, d'autre part. Les analyses quantitatives de William Allen (1770-1843) et William H. Pepys (1775-1856) semblaient confirmer l'opinion de Lavoisier sur la corrélation entre la consommation de l'oxygène et la formation du gaz carbonique (1808).

Premières mesures des gaz du sang

Sir Humphry Davy (1778-1829) montra que l'oxygène et le gaz carbonique peuvent être extraits du sang par un simple échauffement. Il trouva que 100 volumes de sang contiennent environ 6 volumes d'oxygène et 9 d'acide carbonique (1803). Ces mesures étaient grossières et on savait très bien qu'une partie seulement des gaz du sang peuvent être libérés par l'échauffement. Très prometteuse en théorie, l'utilisation

1. EDWARDS, De l'influence des agents physiques sur la vie (1824).

de la machine pneumatique pour l'analyse des gaz du sang fut d'abord décevante (Vogel en 1814 et Collard de Martigny en 1830). La diminution de pression permettait l'extraction de petites quantités du gaz carbonique ; l'oxygène ne se manifestait guère et Collard de Martigny alla jusqu'à nier son existence, à l'état libre, dans le sang. Nous savons aujourd'hui que le vide est un bon moyen pour obtenir les gaz du sang mais qu'il agit seulement quand la pression est vraiment très réduite. Magnus avait compris cela le premier.

En se servant d'un appareillage relativement simple, le physiologiste allemand Heinrich Gustav Magnus (1802-1870) obtiendra, en 1837 et en 1845, un vide suffisamment fort pour chasser du sang une partie importante d'oxygène, de gaz carbonique et d'azote. Il démontra le premier que le sang artériel contient toujours plus d'oxygène et souvent moins de gaz carbonique que le sang veineux. Citons à titre d'exemple que Magnus trouva dans le sang artériel d'un cheval 3,16 vol. % d'oxygène et dans le sang veineux seulement 1,47 vol. % de ce gaz. La pénétration de l'oxygène dans le sang semblait expulser l'acide carbonique¹.

Claude Bernard parlera de ces expériences en ces termes :

" Le premier travail scientifique sérieux publié sur l'analyse des gaz du sang fut celui de Magnus, de Berlin, qui arrivait à conclure, ce qu'on admet encore aujourd'hui en général, à savoir que le sang artériel contient plus d'oxygène que le sang veineux, et que celui-ci contient plus d'acide carbonique que le sang artériel. Choqué cependant des légères différences que présentaient les analyses de Magnus, Gay-Lussac attaqua, critiqua ses recherches à l'Académie des Sciences de Paris, et, de concert avec Magendie, ils résolurent de reprendre les expériences de Magnus, mais le peu de temps dont ils disposaient ne leur permit pas de mettre ce projet à exécution. J'étais alors assistant de Magendie, et, d'après diverses expériences commencées, j'avais

1. MAGNUS, "Ueber die im Blute erhaltenen Gase" (1837) ; trad. française dans les Annales des sciences naturelles (zool.), t. 8 de la 2^e série, 1837, p. 79. - MAGNUS, "Ueber das Absorptionsvermögen des Blutes für Sauerstoff" (1845).

vu que les procédés de Magnus étaient en effet attaquables, non pas comme méthode, car elle était très bien conçue par l'éminent physicien de Berlin, mais à cause de la nature complexe du sujet même de l'expérience ... Pour extraire les gaz du sang, Magnus soumettait ce liquide à l'action d'une machine pneumatique. Les gaz s'échappaient en effet ; mais en s'échappant, ils produisaient une telle quantité de mousse qu'il était impossible de déterminer immédiatement leur volume. Il fallait attendre que cette mousse se fût affaissée, c'est-à-dire vingt-quatre heures au moins. Mais pendant ce temps, le sang continuait à vivre sous sa cloche ; si c'était du sang artériel, il consommait son oxygène, et le lendemain il était passé à l'état de sang veineux. Ainsi, dans tous les cas, Magnus sans s'en douter avait opéré sur du sang veineux¹."

Certainement, les expériences de Magnus prêtaient le flanc aux critiques. Gay-Lussac avait bien vu leur faiblesse².

Berzelius avait montré en 1833 que l'absorption de l'oxygène par le sang semble se faire selon la loi de diffusion des gaz. Par la suite, ce chimiste suédois avait constaté que le sang entier contient une quantité d'oxygène nettement supérieure à celle que pouvait dissoudre la phase liquide du sang (1838). Les globules rouges devaient donc jouer un rôle important dans les échanges gazeux. D'après les expériences de Magnus, il était probable que les échanges gazeux dans le sang obéissaient à la loi de Dalton, ce qui revenait à dire que les gaz se trouvaient dans le sang en dissolution plutôt qu'en combinaison chimique. Toutefois, Magnus négligea de tenir compte des variations de la pression et chercha seulement à parvenir à une mesure approximative des quantités relatives d'oxygène, de gaz carbonique et d'azote contenus dans le sang. Si ces expériences étaient propres à donner une idée valable sur les proportions relatives des gaz dans les sangs veineux et artériel, elles ne pouvaient pas indiquer les quantités absolues de

1. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques (1875), p. 489-490.

2. Voir C.R. Acad. Sci., t. 18, 1844, p. 554. Pour une discussion récente de la critique de Gay-Lussac, voir GOODFIELD, The growth of scientific physiology (1960), p. 129-130.

gaz du sang ni résoudre la question de leur état physico-chimique. Nous verrons qu'en 1851 Liebig tirera des résultats obtenus par Magnus une conclusion tout à fait contraire à celle faite par l'auteur de ces expériences lui-même.

On ne savait pas si la distribution de l'oxygène dans le sang était homogène ou non. Humphry Davy (1800), Johannes Müller (1834) et en particulier C.H. Schultz (1836) croyaient que l'oxygène était fixé aux hématies par adsorption. Les preuves expérimentales faisaient défaut, mais Müller évoquait le bon sens : si l'oxygène rend le sang rutilant, ne doit-il pas se trouver plutôt dans les érythrocytes, porteurs de la coloration rouge, que dans le plasma incolore ? Vers 1840, cette opinion fut déjà partagée par les principaux coryphées de la chimie organique (Berzelius, Liebig, Dumas, Hünefeld et autres). En 1846, Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) démontra que les globules rouges, séparés du sérum et placés dans une solution isotonique du sel, peuvent saisir et retenir l'oxygène de l'atmosphère¹.

Début des expériences de Bernard sur la respiration du sang in vitro

Cet aperçu historique nous permet de mieux apprécier les difficultés que l'on devait affronter en 1840 pour trouver une explication convenable de la coloration du sang lors de l'intoxication oxycarbonée.

En janvier 1851, Claude Bernard confia à ses cahiers un premier faisceau d'idées sur un milieu intermédiaire chez les organismes pluricellulaires. Son intérêt se tourna de plus en plus vers l'étude physiologique et chimique du sang, notamment vers le fait que "le sang doit s'entretenir dans une certaine composition pour faire vivre l'individu"². En même temps, les recherches sur le nerf sympathique qui, l'année

1. DUMAS, "Recherches sur le sang" (1846).

2. Ms. 5, p. 201. - Cf. GRMEK, "Evolution des conceptions de Claude Bernard sur le milieu intérieur" (1967).

suiivante l'amèneront à la découverte de l'action vasomotrice, attirèrent d'emblée son attention sur la signification physiologique des changements dans la coloration du sang.

Cette même année, le physiologiste allemand Otto Funke (1828-1879) avait isolé du sang de la rate des cristaux d'une belle couleur rouge : l'hémato-cristalline ou, dans la terminologie actuelle, l'oxyhémoglobine cristallisée. Elle avait déjà été vue par F. Hünefeld en 1840 et par K. Reichert en 1847. On savait que c'était le pigment du sang de la plupart des animaux supérieurs mais on ignorait sa fonction¹.

L'isolement de la substance colorante du sang avait donné un regain d'intérêt aux questions concernant sa composition et son rôle physiologique. Grâce aux travaux de Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) et de Michel-Eugène Chevreul (1786-1889), il était généralement admis, vers 1830, que le pigment du sang devait être une substance albuminoïde (d'une nature chimique "analogue à celle de la fibrine"), contenant du fer et changeant sa couleur sous l'influence de plusieurs corps chimiques². Dans une série de publications qui s'étalent entre 1830 et 1852, un pharmacien parisien, Louis-René Lecanu (1800-1871), professeur titulaire à l'Ecole de Pharmacie, éclaira d'un jour nouveau les problèmes de la chimie du sang. Il fit des analyses qualitatives et quantitatives remarquables et réussit à démontrer que les molécules du pigment rouge, telles qu'elles se trouvent réellement dans le sang, peuvent être, sous l'influence des acides in vitro, scindées en deux parties bien différentes : l'une semblable à la fibrine (la "globuline") et l'autre contenant du fer (l'"hématosine" ou, comme le proposa Berzelius en 1839, l'"hématine"). Lecanu mit au point une méthode de filtration permettant de séparer parfaitement les globules rouges des autres éléments du sang, montra que l'hématosine se trouve exclusivement dans les globules rouges (au moins dans des conditions normales) et que cette subs-

1. FUNKE, "Ueber das Milzvenenblut" (1851-1852).

2. CHEVREUL, "Sang (Chimie)" (1827), p. 187-200.

tance contient du fer dans une proportion déterminée et invariable¹.

Bernard prit également connaissance de certaines autres investigations chimiques alors toutes récentes. Henri-Victor Regnault (1810-1878) et Jules Reiset (1818-1896) avaient publié, en 1849, une étude particulièrement importante sur les échanges respiratoires des gaz².

Bernard fut surpris et intrigué par le résultat des expériences de Regnault et Reiset. Comme Lavoisier ou Allen, il croyait à l'existence d'un rapport simple et constant entre la quantité d'oxygène absorbée et la quantité de gaz carbonique émise pendant une période déterminée de l'activité respiratoire. Or, les expériences de Regnault et de son collaborateur montrèrent que les animaux soumis à une abstinence prolongée ou nourris exclusivement avec des matières grasses absorbent plus d'oxygène qu'ils n'exhalent de gaz carbonique. En outre, la consommation relative d'oxygène diminue pendant la période de digestion. Au lieu de correspondre à la valeur constante de 85/100 exigée par la théorie, le rapport entre le gaz carbonique exhalé et l'oxygène absorbé varie de 0,6 à 1.

Pour expliquer ces faits expérimentaux, Bernard supposa que le sang change sa capacité d'absorption des gaz en fonction de divers facteurs internes et externes. Il fit alors appel à des expériences calquées sur le modèle de celles qu'il avait faites lors de ses études sur la digestion. Il décida d'imiter in vitro la respiration du sang, tout comme il avait imité la digestion gastrique.

Le 2 avril 1853, il prit du sang sortant des veines hépatiques d'un chien et le mit dans deux tubes en verre. Dans l'un de ces tubes, il ajouta du chloroforme. Exposés à l'air, les deux sang devinrent rutilants. L'ajout de l'eau faisait noircir le sang sans chloroforme, mais

1. LECANU, De l'hématosine ... (1830) ; Etudes chimiques sur le sang (1837) et Nouvelles études chimiques sur le sang (1852). - Voir MARCEL, Notice biographique sur le docteur Lecanu (1872). Bernard connaissait bien les recherches de Chevreul et de Lecanu, comme nous le confirme un carnet remplit, vers 1843, de notes sur la composition et les propriétés du sang. Ses notes étaient probablement prises à l'occasion d'un cours de Magendie. Voir Ms. 14c.

2. REGNAULT et REISET, "Recherches chimiques sur la respiration des animaux" (1849).

ne changeait pas la couleur vermillon de l'autre. Comment interpréter ces expériences ? Le sucre qui se trouve dans le sang sortant du foie joue-t-il un rôle dans la promptitude de ces changements de couleur ? Et quel processus physico-chimique se trouve bloqué par le chloroforme ? Autant de questions sans réponse, autant de pistes à suivre¹.

Les expériences à l'air libre ne permettaient aucune étude quantitative des échanges gazeux. Bernard mit donc les tubes avec du sang sous des cloches en verre contenant des quantités déterminées d'oxygène et d'autres gaz. Le 28 avril 1853, il mit dans une atmosphère riche en oxygène cinq fioles avec du sang frais auquel il ajouta respectivement du sucre, du chlorure de sodium, du sulfate de sodium, du carbonate de soude et de l'acide sulfhydrique. Bernard constata alors que le sang sucré absorbe moins d'oxygène que le sang témoin, tandis que le sang salé en absorbe plus².

Notons en passant que cette expérience très rudimentaire donna des résultats qui sont en accord parfait avec nos connaissances actuelles sur les courbes de dissociation de l'hémoglobine. Le sucre diminue, tandis que les électrolytes augmentent l'absorption de l'oxygène par le sang ; dans les deux cas, les relations quantitatives exactes sont assez compliquées³.

Sans attendre, c'est-à-dire déjà le 30 avril 1853, Bernard informa la Société de Biologie que, en cherchant l'explication des variations du quotient respiratoire observées par Regnault, il avait constaté un fait jusqu'alors ignoré, à savoir que "le sang est d'autant moins apte à absorber l'oxygène qu'il contient une plus forte proportion de sucre"⁴. Une hypothèse fut vite échafaudée : les animaux à jeun consommeraient beaucoup d'oxygène parce qu'ils ont peu de sucre dans le sang et les animaux en digestion en consommeraient moins à cause de leur glycémie.

1. Ms. 7j, p. 186-187.

2. Ms. 7j, p. 232-233.

3. Voir à ce propos BARCROFT, The respiratory function of the blood (Cambridge, 1914).

4. BERNARD, "Influence du sucre ..." (1853), p. 39-40.

Il s'agit là d'une simplification inadmissible. En fait, Bernard abandonnera vite cette idée. Dans la notice sur ses travaux qu'il rédigea en juin 1854, il rapporta ses conclusions d'une manière très différente. Tout en citant explicitement sa communication présentée à la Société de Biologie, Bernard en change le titre et le contenu ! L'étude de "l'influence du sucre mélangé au sang sur l'absorption de l'oxygène" se transforme en recherches "sur la capacité variable que le sang possède pour l'absorption de l'oxygène"¹.

On peut supposer - écrit Claude Bernard dans la Notice de 1854 - que la membrane alvéolaire n'exerce aucune action sur les gaz qui la traversent, de sorte qu'on peut considérer le phénomène respiratoire comme s'accomplissant par un contact direct entre l'air et le sang. Après deux ans d'expérimentation, Bernard arriva aux conclusions suivantes :

" 1°) Le sang de toutes les parties du corps n'absorbe pas également l'oxygène ... 2°) Le sang des animaux à jeun a une faculté absorbante plus grande que celui des animaux en digestion ... 3°) L'explication de cette diminution d'absorption d'oxygène, malgré l'augmentation de la masse du sang, m'a paru se lier avec la présence dans le sang d'une plus grande quantité du sucre ... En effet, le sucre ajouté au sang diminue sa faculté absorbante pour l'oxygène, tandis que d'autres substances telles que le chlorure de sodium l'augmentent d'une manière très notable ... 4°) L'abaissement de la température du sang diminue l'absorption de l'oxygène, ce qui semblerait indiquer que dans cette absorption de l'oxygène par le sang il n'y a pas un simple phénomène de solubilité, mais une sorte d'affinité spéciale du sang pour ce gaz"².

Cela résume non pas le contenu de la communication du 30 avril mais le résultat des recherches faites pendant la première moitié de

1. Notice sur les travaux de M. Claude Bernard (1854).

2. Ibid., p. 29-30.

mai 1853 et décrites dans un cahier de laboratoire inédit¹. Il est surprenant que Bernard ait choisi sa notice biographique pour la première publication d'observations aussi importantes.

En fait, l'observation concernant l'influence de la température sur l'absorption de l'oxygène était précieuse, car elle apportait un appui considérable à l'hypothèse de la liaison chimique de ce gaz dans le sang. Bernard en reparlera dans une leçon du 2 avril 1856². Beaucoup plus tard, en 1870, Paul Bert écrira encore :

" Pour ce qui est de l'oxygène, des expériences de Cl. Bernard nous prouvent d'abord qu'il est, en grande partie du moins, à l'état de combinaison. En effet, le sang absorbe d'autant moins d'oxygène qu'il est plus froid. Or, chacun sait que si l'absorption de l'oxygène dépendait d'une simple dissolution, c'est le contraire qui devrait avoir lieu³."

Au début de l'année 1853, Bernard nota dans son "Cahier rouge" :

" Dans la respiration, y a-t-il une sorte de digestion de l'air⁴ ? C'est-à-dire une sorte de phénomène qui fixerait l'oxygène au moyen d'un corps ou tissu avide d'oxygène. Le sang absorbe l'oxygène sans doute à cause de ses propriétés albumineuses et les globules⁵."

1. Voir Ms. 7j, p. 234-262. La page 251 comporte un dessin qui représente un lapin placé sous une cloche remplie d'oxygène. Toutefois, ce dessin n'est pas de la main de Claude Bernard. Le maître a laissé à l'un de ses collaborateurs le soin de faire la plupart des calculs et de noter les conclusions.

2. BERNARD, Leçons sur les effets des substances toxiques ... (1857), p. 114.

3. BERT, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration (1875), p. 81.

4. Cette phrase confirme d'une façon inattendue que les expériences de Bernard sur la respiration du sang ont été calquées sur le modèle de son analyse expérimentale de la digestion gastrique.

5. Ms 11, p. 28. Voir BERNARD, Cahier de notes 1850-1860 (1965), p. 47 ; cf. mon commentaire, ibid., p. 221.

Vers la fin de l'année, il consigna dans ce même cahier la remarque suivante :

"Cours au Collège de France, 1853. Le sang respire. En modifiant sa composition, on modifie sa propriété absorbante pour l'oxygène.

Ex. addition de sucre ou de sel chez les animaux à jeun ou en digestion¹."

Cours sur les propriétés du sang (1853)
et publication des idées de Bernard en Amérique

Pendant le semestre d'hiver 1853-1854, Claude Bernard fit au Collège de France un cours sur les propriétés physiologiques du sang. Un jeune médecin américain, Walter F. Atlee (1828-1910) prit des notes et, avec le consentement de Bernard, les publia en langue anglaise à Philadelphie².

Selon Atlee, Bernard a longuement expliqué d'où vient la couleur du sang et quels changements elle subit dans l'organisme animal à la suite de son passage par divers organes. Il ne faut pas penser -dit-il- que le sang artériel, rutilant, possède une propriété "vitale", tandis que le sang veineux, noirâtre, serait "mortel". Bernard tua deux moineaux, l'un avec de l'hydrogène sulfuré, l'autre avec de l'oxyde de carbone. A l'autopsie, la couleur du sang dans les deux cadavres était très différente, en particulier dans le sang du cerveau. Chez l'oiseau tué par l'oxyde de carbone, le sang des veines était aussi rutilant

1. Ms. 11, p. 30. BERNARD, Op. cit., p. 48.

2. BERNARD, Notes of ... lectures on the blood (1854). Ce livre contient le premier exposé imprimé des expériences bernardiennes sur l'intoxication oxycarbonée. Il demeura pratiquement inconnu en France. Bien entendu, on n'ignorait pas son existence mais on ne connaissait pas pour autant son contenu. Notons que l'ouvrage ne se trouve ni à la Bibliothèque nationale, ni dans les bibliothèques du Collège de France, de l'Académie de Médecine et de la Faculté de Médecine de Paris. Pour la biographie de W.F. Atlee, voir JANSEN, "Medical heritage" (1961), p. 386.

que celui des artères. Donc, déclare Bernard, la transformation du sang artériel en sang veineux est nécessaire pour le maintien de la vie au même titre que la transformation du sang veineux en sang artériel. Après avoir discuté de l'influence de l'oxygène et de l'acide carbonique sur la couleur du sang, des différentes conditions du degré de l'artérialisation du sang, de la fonction des globules, etc., Bernard met ses disciples en garde contre certaines simplifications alors en vogue. Empoisonnant un chien avec de l'oxyde de carbone, il montra que son sang veineux devenait rutilant et que, contrairement au sang normal, ce sang ne changeait pas de couleur après avoir été exposé à l'air atmosphérique.

Pour Bernard il n'y avait aucun doute que le transport des gaz dans le sang doit se faire surtout par l'intermédiaire de la "matière colorée" qui a son siège dans les globules. Certaines substances peuvent empêcher les globules d'absorber ou d'exhaler l'oxygène ; c'est en particulier le cas de l'oxyde de carbone et de l'acide prussique.

En bref, le livre du médecin américain nous apprend que, dès décembre 1853, Claude Bernard avait effectivement rendu publiques ses idées sur les échanges gazeux dans le sang ; qu'il avait fait au Collège de France, en suppléant Magendie dans son cours de médecine, quelques expériences sur l'intoxication oxycarbonée ; qu'il avait expliqué, encore assez timidement mais néanmoins d'une manière suffisamment nette, le mécanisme de cette intoxication en supposant le blocage d'une propriété particulière de la matière colorée des globules ; et, enfin, qu'il était convaincu de la "nouveau¹té" de ses observations¹.

1. Le livre d'Atlee étant rare et peu consulté par les historiens de la physiologie, nous croyons utile de citer ici quelques extraits dans la langue de l'édition originale. Nous remercions notre collègue F.L. Holmes (Yale University) d'avoir bien voulu nous procurer la photocopie de ce texte :

"The great distinction of blood, as arterial, vital, red, and as venous, black, mortal, is not exact ; for it is not mortal because it is black, nor vital because it is red. To show how small is the influence of color, and the necessity of something else, M. Bernard introduced

Suite de la note de la p.

two sparrows under bellglasses. The air under the one had been mingled with sulphurated hydrogen, in the proportion of fifteen parts in a hundred under the other with one part of oxide of carbon. The two birds were instantly deprived of life, so that it could not be said they had been asphyxiated. When their bodies were opened, there was a very manifest difference indeed in the color of the blood, evident above all in the brain. In the one dead from the effect of the oxide of carbon, the blood in the veins was red like that in the arteries. If, then, it be indispensable that venous blood become arterial, it is not less so that arterial become venous ; for in the case where the venous blood was not produced in the capillaries, the death was as instantaneous as in the other ..."

" When an animal is placed in an atmosphere containing 30 per cent. carbonic acid, it dies, and upon examination the blood is found black in all the organs. This seems like a proof of what has been said that red blood excites life, while dark blood is injurious, and that these properties must be associated with these colors. But if we were to stop here, we would remain in error, for a red color can come from gases excessively noxious. The oxide of carbon, a gas until now very little studied, renders the blood red to a very high degree, and it is one of the most deadly known. M. Bernard administered a very small quantity to a dog ; the blood drawn from the jugular was of a bright red, and when it coagulated the color still persisted. This is worthy of attention ; for though the blood is blackened by carbonic acid, yet it becomes more red again upon exposure to the air, and arterial blood under the same circumstances darkens. The oxide of carbon prevents any further change, and at the expiration of two or three days the color of the blood is found precisely the same. Sulphurated hydrogen blackens the blood, and it does not change afterwards, it remains the same."

" This color of the blood has a certain importance in cases of poisoning by charcoal. In these cases it is never the carbonic acid that kills, for the is never 30 per cent. in the room ; it is the carbonic oxide, of which but one per cent. in the atmosphere is fatal, that generally destroys life. M. Bernard showed this by destroying two birds ; one in the mixture of carbonic acid, the other in that of carbonic oxide. On opening the bodies, the blood of one was very dark ; that of the other everywhere red, as has been already explained. In cases where persons are killed by the vapor of charcoal, the blood is found red, except when death has taken place after their removal to another air. If the blood be found black, the person has evidently been removed from the influence of the charcoal before life was extinguished."

" What is the cause of this change of color ? The coloring matter of the blood, residing in the globules, is one of its most important principles, for it is charged to take up certain gases, oxygen to carry in, and carbonic acid to carry out. It is thus ever changing, and each time a different color results. This difference of color has been explained by the different degrees of oxidation of the iron it contains. The similitude is somewhat correct, but evidently it is not thus the changes occur. Certain bodies are easily oxygenized ; the globules are.

Voici le compte rendu inédit des expériences faites par Claude Bernard à l'époque de son cours sur les propriétés du sang¹.

" Décembre 1853. Expériences sur l'oxyde de carbone. Sur un chien ayant eu le vague et le sympathique coupés du côté droit depuis deux jours, on retire du sang de la veine jugulaire du même côté en l'ouvrant en haut du cou près de l'angle de la mâchoire. Ce sang est de la couleur veineuse ordinaire, peut-être un peu plus claire (ces parties sont plus chaudes comme à l'ordinaire).

Alors on fait respirer à l'animal de l'oxyde de carbone en laissant entrer en même temps un peu d'air par le masque. Aussitôt que l'animal inspire, le sang qui sortait noir de la veine devient rutilant comme artériel ; l'animal éprouve du malaise et des mouvements convulsifs. On cesse et on laisse respirer l'air atmosphérique ; le sang redevient noir peu à peu. On recueille dans 3 coupes : 1° le sang avant, 2° le sang pendant, 3° le sang après. Le 1^{er} et le 3^e sont noirs et le 2^e est rutilant. On les laisse jusqu'au lendemain. Ils sont tous rutilants à la surface, mais en retournant le caillot on le trouve très noir dans le 1^{er} et le 3^e mais resté parfaitement rutilant dans le 2^e. Les sangs laissés pendant deux jours à l'air le n° 2 n'était pas redevenu noir dans la partie soustraite à l'air.

Dans un flacon plein d'oxyde de carbone, on introduit du sang veineux de la jugulaire qu'on agite et qui devient rutilant. Le lendemain on prend de ce sang (toujours rutilant) qui est mis avec de l'oxygène ; il n'absorbe pas sensiblement ce gaz. On met du même sang

2^e suite de la note de la p.

This property can be arrested by certain substances. Prussic acid, mingled with a liquid in which the phenomena of oxidation are taking place, arrests them immediately. What is very remarkable, it has exactly the same effect upon the blood, so far as color is concerned, as carbonic oxide, and oxygen itself. Given to an animal, the blood is found red, and as when carbonic oxide is given, a further change in color is prevented. It seems as if the oxidizing property of the blood were at once arrested, the animal dying because he has no oxygen, his blood having lost the property of absorbing that gas. These facts are new." - Op. cit., p. 16-21.

1. Ms. 8f, p. 147-148.

avec de l'acide carbonique ; il en absorbe son volume et ne devient pas sensiblement plus noir. Donc, le sang ayant subi l'action de l'oxyde de carbone ne paraît pas absorber l'oxygène, mais absorberait le CO_2 . Cela prouverait-il que le CO_2 est absorbé par le sérum et l'oxygène par les globules ? Cette hypothèse est à vérifier. Le sang ainsi mis en contact avec l'oxyde de carbone reste rutilant pendant 4 jours et les globules tombent au fond ; leur matière colorante ne se dissout pas dans le sérum. On garde encore ce sang pour voir au bout de combien de temps il deviendra noir. Du sang qui avait été placé avec l'oxygène est devenu noir dès le lendemain et la matière colorante, noircie, s'est dissoute dans le sérum.

Une autre observation a été faite. C'est que du sang agité avec de l'oxyde de carbone et bien rutilant absorbe de cet oxyde de carbone au moment de l'agitation, mais il a semblé que le lendemain il y avait eu émission au contraire de gaz ?!

Dans un autre cas, en remettant le sang à l'air très peu après l'avoir agité il a semblé s'en dégager une foule de bulles comme si du gaz s'échappait du sang.

Il faudra actuellement faire des expériences précises. 1° Agiter du sang avec de l'oxyde de carbone dans un flacon, 2° hydrogène sulfuré, 2a. air, 3° CO_2 , 3a. acide prussique, 4° oxygène, 5° hydrogène ; et le lendemain prendre ces sangs avec de l'oxygène pour savoir s'il y aura absorption d'oxygène et si le sang à oxyde de carbone aura perdu la faculté d'absorber l'oxygène bien décidément."

Quelle simplicité de moyens et quelle puissance d'observation et d'analyse logique ! Claude Bernard suit vraiment une bonne piste : "Le sang ayant subi l'action de l'oxyde de carbone ne paraît pas absorber l'oxygène, mais absorberait le CO_2 . Cela prouverait-il que le CO_2 est absorbé par le sérum et l'oxygène par les globules ?" Cette hypothèse, dit Bernard, "est à vérifier".

Malheureusement, une nouvelle expérience, réalisée le 10 janvier 1854, ne confirmera pas l'hypothèse de travail. Claude Bernard mit du sang dans deux tubes en verre, puis exposa le premier à l'oxyde de car-

bone et le second à l'oxygène pur. Les deux sangs devinrent rouges ; 24 heures plus tard, le premier gardait toujours sa couleur tandis que le second avait noirci. "Alors on agite de nouveau les deux sangs avec de l'oxygène ; ils en absorbent sensiblement la même quantité ; et le sang noir avec l'oxygène est redevenu rutilant"¹.

Le mot "sensiblement" est ajouté après coup, dans l'interligne, ce qui éclaire singulièrement l'imprécision des aspects quantitatifs de cette expérience.

Ne sachant pas comment interpréter, en définitive, toutes ces données expérimentales, Claude Bernard abandonne pour la seconde fois l'étude de l'empoisonnement oxycarboné. Dans le texte de son Introduction, que nous avons cité au début de ce chapitre, l'épisode de 1853-1854 est passé sous silence, probablement pour ne pas compliquer le déroulement didactique du paradigme.

L'expérience dite fondamentale
et le cours sur les substances toxiques
et médicamenteuses (1855-1856)

Dans un rappel historique qui se trouve dans ses Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie (1875), Bernard mentionne une "expérience fondamentale", celle qui l'aurait mis sur le bon chemin.

Pour savoir si l'oxyde de carbone agit sur la fonction respiratoire du sang, "nous n'avons - dit Claude Bernard - qu'une chose à faire : prendre dans le ventricule droit le sang veineux qui arrive au coeur chez cet animal asphyxié par l'oxyde de carbone, et voir si ce sang possède, comme à l'ordinaire, la propriété d'absorber l'oxygène ... Nous sommes donc arrivés par cette expérience à découvrir un caractère de ce mode essentiel d'empoisonnement. C'est en 1855 que j'ai fait cette expérience fondamentale, qui m'a servi à donner l'explication de la mort par l'oxyde de carbone ; explication qui a été depuis adoptée par tous les physiologistes. Je vis dans mon premier essai que le

1. Ms. 8f, p. 154.

sang d'un animal empoisonné par l'oxyde de carbone avait absorbé cinq fois moins d'oxygène qu'à l'état normal¹".

Il s'agit là sans doute d'une expérience décrite par Claude Bernard pour la première fois dans une leçon faite le 16 avril 1856. Tout porte à croire qu'elle eut lieu effectivement durant l'hiver 1855-1856.

Comme c'est bien connu, Bernard inaugura sa fonction de professeur au Collège de France par un cours sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. En préparant ce cours, il fut amené à reprendre, pendant l'hiver 1855-1856, les recherches sur l'oxyde de carbone. C'est alors qu'il apporta des lumières vraiment nouvelles.

"C'est - dira plus tard Claude Bernard à ses auditeurs au Collège de France - par conviction de cette nécessité d'expérimenter avant tout et de raisonner après, que j'ai entrepris ici, en 1855, mes expériences pour rechercher le mécanisme de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone. Je suis arrivé ainsi à une explication physiologique que je vous ai fait connaître, qui est aujourd'hui généralement adoptée, et qui est regardée comme l'expérience fondamentale de cette étude²." L'oxyde de carbone produit dans le sang "un phénomène de déplacement d'ordre chimique" et - déclarera Bernard - "je fus amené à découvrir que c'est ainsi que les choses se passent, lorsque dans mes expériences de 1855, après avoir localisé sur l'animal l'action de l'oxyde de carbone, je pratiquai, pour me rendre compte du mécanisme de cet empoisonnement, des intoxications directes de sang au contact de l'oxyde de carbone en dehors de l'animal vivant³".

En effet, ce sont les expériences in vitro, ébauchées déjà en décembre 1853 et réalisées avec beaucoup plus de succès en 1855 et en 1856, qui seront la clé permettant la compréhension de l'intoxication oxycarbonée et de la fonction respiratoire des globules rouges.

1. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques (1875), p. 391.

2. Ibid., p. 406-407.

3. Ibid., p. 408.

Encore un mot à propos de l'expérience que Bernard, plus tard, qualifia de fondamentale. Au départ, le sang n'a pas été pris dans le coeur d'un animal asphyxié par l'oxyde de carbone ; il a été simplement exposé in vitro à l'action de ce gaz. Le sang qui a été en contact avec l'oxyde de carbone n'a plus absorbé que $1,66 \text{ cm}^3$ d'oxygène (pour 100 cm^3 de sang), tandis que, avant ce contact, il en avait absorbé $8,20 \text{ cm}^3$, à savoir environ 5 fois plus. Immédiatement Claude Bernard tira la conclusion que "l'oxyde de carbone diminue considérablement la propriété qu'a le sang d'absorber l'oxygène"¹. Mais il y aura encore un long chemin à faire jusqu'à l'explication de l'intoxication oxycarbonée et c'est seulement à la lumière de réflexions plus tardives qu'apparaîtra le caractère "fondamental" de l'expérience en question.

Les leçons sur les substances toxiques furent données du 29 février 1856 au 27 juin de la même année. Elles furent recueillies et rédigées par A. Tripiier, révisées par Bernard en avril 1857 et publiées dans le courant de l'été de cette année².

Dans sa sixième leçon, portant la date du 2 avril 1856, Claude Bernard aborde l'étude des gaz toxiques. Tout d'abord il rappelle les résultats de ses expériences antérieures sur la capacité du sang d'absorber l'oxygène. Le sang veineux, dit-il, dissout une plus grande quantité d'oxygène que le sang artériel, mais pour le sang veineux lui-même, les degrés de saturation sont bien différents. Par exemple, 100 volumes de sang de la veine porte dissolvent 23 volumes d'oxygène, tandis que, dans les mêmes conditions, le sang pris dans le coeur droit n'en dissout que 10 volumes. Ces valeurs indiquent la solubilité³ de l'oxygène pur dans le sang d'un animal à jeun. La solubilité se trouve diminuée lorsque l'oxygène est mélangé à l'azote (comme par exemple dans l'air atmosphérique) et lorsque l'animal est en digestion. Le rapport entre la quantité d'oxygène qui est absorbée par l'organisme dans l'acte respiratoire et celle qui est expulsée sous forme d'acide carbonique n'est

1. BERNARD, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses (1857), p. 172-173.

2. Ibid., Avant-propos.

3. C'est le terme utilisé par Bernard lui-même, pourtant déjà convaincu que l'oxygène se trouve dans le sang non pas à l'état de simple solution mais en liaison chimique.

ni constant ni uniforme ; il varie avec les conditions physiologiques d'abstinence ou de digestion¹.

Observé par Regnault et Reiset, ce changement du quotient respiratoire² fut ramené par Claude Bernard à un changement de la composition chimique du sang. Nous savons aujourd'hui que le QR dépend essentiellement de la nature des aliments métabolisés. Il diminue dans l'état d'inanition, parce que l'organisme ne brûle plus les glucides mais sa propre chair. Bernard n'a pas trouvé cette explication du phénomène observé ; pourtant il possédait les éléments de la réponse et, qui plus est, même le modèle explicatif. N'avait-il pas été le premier à dire que l'animal à jeun, d'herbivore se transforme en carnivore ?

Dans sa leçon, Bernard affirme à nouveau que le sang de la veine porte est celui qui absorbe la plus grande quantité d'oxygène, mais cette fois-ci il ne dit plus que ce phénomène est dû à l'absence de sucre³.

Il faut, déclare Bernard, établir avec précision la quantité minimale d'oxygène qui, présente dans le milieu ambiant, permet à un homme ou à un animal d'y vivre. Grâce à cette connaissance, il sera plus facile, dans les accidents produits par les gaz délétères, de distinguer l'asphyxie des effets toxiques au sens strict. La dépense d'oxygène dans l'acte respiratoire a été mesurée par Dumas, puis par Regnault et Reiset et par Bidder et Schmidt. Les résultats obtenus par ces auteurs concordent, mais Bernard fait remarquer que certaines conditions physiologiques et pathologiques peuvent faire varier considérablement la consommation d'oxygène. Par exemple, un animal à jeun utilise moins d'oxygène qu'un animal en digestion⁴.

1. BERNARD, Op. cit., p. 105-110.

2. Bien entendu, Bernard ne connaît pas ce terme, introduit dans le langage scientifique beaucoup plus tard par Pflüger. Toutefois, le physiologiste français utilise adroitement la notion du rapport entre le volume de O_2 absorbé et celui de CO_2 exhalé. Il faut seulement faire attention au fait que Bernard opère avec le rapport O_2/CO_2 , tandis que la définition actuelle du QR donne la valeur inverse, à savoir CO_2/O_2 .

3. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 109.

4. Ibid., p. 110-112.

Il y a une certaine contradiction entre cette proposition et l'affirmation que le sang d'un animal à jeun absorbe plus d'oxygène, mais Bernard se tire d'embarras en supposant que "l'augmentation de la masse du sang chez l'animal en digestion compense et au-delà la diminution de son pouvoir dissolvant¹".

Parmi les facteurs du milieu externe, celui qui intéresse le plus notre auteur, c'est la température. Le fait que, à une basse température, le sang absorbe moins d'oxygène que lorsqu'il se trouve à une température plus élevée, lui "semble indiquer que l'absorption de l'oxygène n'est pas due à un simple phénomène de la solubilité²". Ici, Bernard rejoint le raisonnement de Liebig.

Dans la suite de sa leçon, Bernard rappelle les expériences qu'il avait faites avec Magendie pour déterminer la limite inférieure de la quantité d'oxygène dans un milieu respirable³. Dans une atmosphère confinée, un lapin meurt quand la quantité d'oxygène descend de 21 % à environ 3-5 %. Les animaux résistent beaucoup plus longtemps si on enlève de leur milieu respiratoire l'anhydride carbonique qu'ils exhalent. Des animaux affaiblis ou malades peuvent être plus résistants que des animaux vigoureux. Par exemple, un moineau laissé plusieurs heures sous une cloche vicie progressivement l'air et arrive à un stade où il vit à peine, mais encore assez pour que, retiré et réchauffé, il puisse être sauvé. Un oiseau vigoureux, introduit brusquement dans une telle atmosphère, y succombe presque immédiatement. Dans le premier cas, "il s'était graduellement produit ... un état morbide, une dépression de toutes les fonctions en vertu de laquelle une sorte d'équilibre, de rapport, tendait à s'établir entre lui et son milieu⁴".

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 112.

2. Ibid., p. 114.

3. Ibid., p. 115-117. - Bernard parlera de ces expériences également dans son cours de Physiologie générale à la Sorbonne. Cf. BERNARD, Leçons sur les propriétés des tissus vivants (1866), p. 45.

4. Ibid., p. 117.

Ce genre d'expérience est plein d'embûches, comme le montre l'exemple suivant :

"J'avais pris comme hier - écrit Bernard - la même cloche de 2 litres environ de capacité ; seulement, comme je n'avais plus trois heures devant moi, mais seulement une heure et demie, j'ai mis dans cette cloche deux oiseaux au lieu d'un. Je pensai qu'à eux deux ils auraient, après une heure et demie, vicié l'air comme un seul après trois heures. Mon calcul ne s'est pas trouvé exact, car, tandis qu'au bout de trois heures un moineau seul vivait encore sous cette cloche, vous avez vu ces deux-ci succomber une heure et quart environ après leur introduction. L'expérience a donc été modifiée dans ses résultats par ce seul fait que nous avons mis deux moineaux au lieu d'un pour consommer la même quantité d'oxygène. En changeant ainsi les conditions de l'expérience, la mort est arrivée proportionnellement plus vite que s'il n'y avait eu qu'un seul animal. Ceci prouve combien les expériences physiologiques sont délicates, et combien peu il faut se fier aux calculs qu'on peut faire a priori¹."

Cette expérience, faite pendant le cours et dans un certain sens involontairement (c'est-à-dire que Bernard l'avait conçue comme une simple démonstration et non pas comme un projet de recherche original) suggéra l'idée que la durée de la vie dans un milieu confiné décroît plus vite que le volume de ce milieu parce que les animaux ont ainsi moins de temps pour s'adapter.

En somme, la limite que peut atteindre la diminution de l'oxygène dans un milieu destiné à entretenir la respiration ne représente pas une valeur fixe. Il n'est pas possible de la déterminer rigoureusement, parce qu'elle varie selon des conditions physiologiques.

La sixième leçon s'achève sur une critique voilée de l'école allemande : " ... on voit tous les jours appliquer à des phénomènes de cet ordre des calculs qui peuvent en imposer, mais qui en réalité n'offrent

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 118.

qu'une fausse exactitude, parce que la variabilité des conditions physiologiques y est complètement négligée et méconnue¹".

Deux jours plus tard, dans sa septième leçon, Bernard renforce par des preuves nouvelles son idée de l'influence de l'habitude sur la tolérance d'un milieu vicié. Il avait parlé de ses expériences avec un illustre professeur de l'Ecole supérieure des mines, Henri Hureau de Sénarmont (1808-1862), qui lui avait cité "des cas dans lesquels des mineurs descendant dans les galeries tombaient là où d'autres travaillaient encore", en ajoutant que "les mineurs asphyxiés pendant leur travail ne doivent pas toujours être brusquement enlevés, mais qu'il était souvent prudent de ne leur rendre que graduellement un air pur²".

Bien qu'évitant de pratiquer la médecine, Bernard ne cache pas son enchantement quand son travail d'expérimentateur trouve une confirmation ou une application dans la vie quotidienne ou dans la clinique.

Le reste de la septième leçon est consacré à l'étude des phénomènes généraux de l'asphyxie par air confiné (notamment l'abaissement de la température animale et la diminution des sécrétions).

La huitième leçon prend en considération le danger que peut représenter l'acide carbonique. Bernard tient à démontrer que ce gaz n'est pas vénéneux. On peut l'injecter en très grande quantité sous la peau d'un lapin sans que celui-ci éprouve de difficultés majeures. De même, l'acide carbonique ne présente aucun danger quand on l'injecte lentement dans les veines ou dans les artères. Et pourtant, ce gaz fait périr un animal placé sous une cloche contenant un mélange à parties égales d'oxygène et d'acide carbonique. D'après Bernard, trois gaz, à savoir l'azote, l'hydrogène et le gaz carbonique, sont "simplement irrespirables" ; tout en étant incapables d'entretenir la vie, ils ne peuvent pas la détruire par leur activité chimique. Les deux premiers sont peu solubles et peuvent donc provoquer l'embolie gazeuse. Le troisième est très soluble et, de ce fait, s'il y en a beaucoup dans

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857) p. 120.

2. Ibid., p. 121-125.

l'atmosphère, gêne l'artérialisation du sang dans le poumon¹.

Voici la conclusion :

" Le sang qui arrive dans le poumon est du sang veineux, par conséquent du sang déjà chargé d'acide carbonique. En traversant le poumon, il n'absorbe pas simplement le gaz qu'il y rencontre : il exhale encore une certaine proportion de celui qu'il contenait et le fait n'offre déjà plus la simplicité d'une dissolution ; c'est un échange. Or, pour que cet échange ait lieu, il faut que le gaz sortant et le gaz entrant soient de nature différente ; et la présence dans le gaz entrant d'une proportion notable d'acide carbonique le rapproche trop de la nature du gaz sortant pour que l'échange n'en soit pas rendu beaucoup plus difficile. Si l'influence de la vie, d'une part,² et, de l'autre, le phénomène de dissolution des gaz dans le sang, dont les lois physiologiques ne sont pas connues, n'étaient susceptibles de compliquer cette question en y introduisant des éléments nouveaux, on pourrait dire que l'acide carbonique dans un milieu respiré empêche l'oxygène d'entrer dans le sang, non pas seulement par sa tendance à entrer à sa place en raison de sa solubilité, mais bien plutôt en empêchant l'acide carbonique qui est dans le sang d'en sortir, et en mettant ainsi à l'hématose un obstacle qui, bien qu'il conduise au même résultat, offre un mécanisme différent³."

Bernard est convaincu que ce mécanisme "n'a pas été indiqué jusqu'ici⁴".

Quatre leçons (10^e à 13^e), données du 16 au 24 avril 1856, sont consacrées à l'intoxication oxycarbonée. Claude Bernard prend comme point de départ la répétition de l'expérience de Félix Leblanc montrant

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 133-139.

2. Dans ce contexte, la phrase est surprenante. Elle montre les incertitudes philosophiques ou, peut-être davantage, l'imprécision du langage de Bernard, car n'est-il pas étrange d'invoquer le quid proprium de la vie à l'occasion d'un phénomène d'échanges gazeux ? Dans ses Leçons sur les liquides de l'organisme, Bernard reprend et développe ce thème : l'échange des gaz se fait toujours en accord avec les lois physico-chimiques mais, dans l'organisme vivant, il obéit en plus à des "conditions physiologiques" particulières.

3. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 139.

4. Ibid., p. 135.

que, dans l'empoisonnement par la vapeur de charbon, le principal agent toxique est sans aucun doute l'oxyde de carbone. Après cela, Bernard refait les expériences de Nysten, les modifie et les interprète à sa façon. Nysten injectait l'oxyde de carbone dans la veine jugulaire ; quand il poussait l'injection un peu vite, l'animal mourait et quand il allait lentement, l'animal survivait. Dans le premier cas, Nysten voyait simplement une mort mécanique.

Le second cas était pour lui la preuve que l'oxyde de carbone n'est pas vénéneux par une action directe sur les tissus mais par un trouble de la respiration pulmonaire. En ce qui concerne le premier cas, Bernard confirme que la mort est due à un facteur mécanique, c'est-à-dire à l'embolie gazeuse. L'oxyde de carbone ne se dissout pas dans le sang qui garde un aspect noirâtre. Le second cas de Nysten, Bernard l'explique autrement : le gaz injecté dans les veines avec ménagement pourrait être éliminé lors de son passage dans le poumon¹.

Voici une expérience originale que Claude Bernard fit devant son auditoire du Collège de France :

"Nous avons injecté 10 à 12 cent. cub. d'oxyde de carbone dans le coeur droit, et 4 à 5 dans l'aorte sur un chien de moyenne taille. L'animal a poussé des cris, il est resté couché sur le flanc, et a eu des mouvements convulsifs dans les membres inférieurs et dans les muscles abdominaux. Sa respiration est devenue plus lente, sa température était moins élevée, ses fonctions allaient s'abaissant toujours. Au bout de quatre heures de cet état, l'animal fut sacrifié par la section du tube rachidien, et l'on trouva dans le ventricule droit, dans l'oreillette droite, dans la veine azygos et refluant jusque dans les deux veines caves, de grosses bulles du gaz injecté qui se trouvaient en contact avec du sang noir. On avait noté, du reste, que, lors de l'injection de l'oxyde de carbone, le sang veineux n'était pas devenu rutilant, comme nous verrons que cela arrive quand les animaux le respirent. Ce chien, qui était en digestion, avait, à la suite de l'injection, vomé une partie de ses aliments. A l'autopsie, on trouva les chy-

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 157-164.

lifères blancs, se vidant difficilement, comme cela a lieu chez les animaux qui meurent lentement. Le foie contenait une grande quantité de sucre ; on en trouva aussi dans l'urine : l'animal avait donc été rendu diabétique, fait curieux¹ et que nous aurons à interpréter à un autre point de vue. Le coeur gauche ne renfermait pas de bulles de gaz ; celui-ci s'arrêtait à l'entrée des capillaires du poumon. Notons enfin, que, pour produire cette mort mécanique, il n'est pas nécessaire d'opérer sur un gaz toxique ...²"

Les choses se passent tout autrement - expliquait Bernard à ses disciples - lorsque l'oxyde de carbone est mêlé aux gaz respirés. Un oiseau introduit dans une atmosphère empoisonnée succombe rapidement, et - souligne Bernard - "il n'y est pas mort, comme dans l'acide carbonique, par un obstacle progressif aux actes d'une fonction nécessaire ; il a été pris dès le début de convulsions qui constituent un symptôme anormal, une expression pathologique spéciale ; tandis que l'asphyxie dans un gaz irrespirable n'offre en général que des signes négatifs"³.

La seconde moitié de la 10^e leçon (16 avril 1856) est consacrée à un examen assez fastidieux d'une série d'expériences sur la "capacité absorbante", in vitro, du sang artériel et du sang veineux pour l'oxygène, l'acide carbonique, l'azote, l'hydrogène et l'oxyde de carbone⁴. C'est un élargissement des expériences de l'année 1853. Des quantités déterminées de mélanges gazeux sont mises en contact avec une quantité fixe (20 cm³) de sang. Une nouveauté de taille : la mise au point d'un appareil permettant de recueillir du sang par le cathétérisme cardiaque et de le mettre en contact avec divers gaz sans que, à aucun moment, il y ait pénétration de l'air atmosphérique⁵. Du point de vue de la techni-

1. Avec cette expérience Bernard a découvert un fait important. Nous savons aujourd'hui que la glycosurie est un symptôme fréquent de l'intoxication oxycarbonée. Bien que l'observation de Bernard puisse être facilement critiquée (l'animal a été tué par la section du bulbe rachidien, ce qui provoque également une glycosurie pendant l'agonie), les chercheurs qui ont étudié ce phénomène après lui, notamment Friedberg (1866) et Straub (1897), ont reconnu sa priorité et ses mérites. Cette glycosurie résulte d'une mobilisation du glycogène hépatique et se trouve liée probablement à la stimulation de certaines structures du système nerveux central. Cf. STRAUB, "Ueber die Bedingungen..." (1897), et OETTINGEN, Carbon monoxide (1944), p. 118.

suite des notes p. 144 →

que expérimentale, l'appareil mérite les éloges. Bernard pouvait mesurer la capacité absorbante du sang d'un endroit précis du corps pour divers gaz sans que ce sang soit "dénaturé" par une exposition, si brève soit-elle, à l'atmosphère ambiante.

Les résultats numériques obtenus par Claude Bernard lors de ces expériences paraissent grossiers en comparaison des mesures que l'on fait aujourd'hui. Toutefois, ils représentent une première approximation suffisamment correcte pour que puissent en être déduites certaines propriétés essentielles du sang.

D'après les expériences de Bernard, le sang pris dans l'oreillette droite d'un chien en digestion et exposé in vitro à l'oxygène presque pur en absorbe $8,20 \text{ cm}^3$ (pour 100 cm^3 de sang, à la température de $11^{\circ}5$ et à la pression de 735 mmHg) ; en même temps il exhale $7,20 \text{ cm}^3$ de gaz carbonique et environ 1 cm^3 d'azote. Dans les conditions expérimentales décrites par Bernard, la saturation du sang par l'oxygène devait être légèrement au-dessous de la valeur désignée aujourd'hui comme "capacité respiratoire du sang". Pour le sang du chien, elle est d'environ 20-22 vol. %. Sachant que le sang du coeur droit d'un chien contient environ 11-12 vol. % d'oxygène, la valeur calculée aujourd'hui pour l'absorption de l'oxygène dans une expérience analogue à celle de Bernard serait d'environ 9 cm^3 . Avant Claude Bernard, des résultats semblables avaient été obtenus par le physiologiste berlinois Magnus¹.

Si le sang - dit Bernard - est agité avec l'oxyde de carbone (il est toujours question du sang veineux exposé in vitro dans les conditions mentionnées ci-dessus), sa couleur devient rapidement rouge et le demeure longtemps ; le volume du gaz ne subit aucun changement, ce qui revient à dire que l'absorption d'oxyde de carbone s'accompagne d'une exhalation équivalente des gaz contenus dans le sang. L'analyse

Suite des notes de la p. 143.

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 161-162.

3. Ibid., p. 164-165.

4. Ibid., p. 165-178.- Un bref exposé chez OLMSTED, Claude Bernard Physiologist (1938), p. 185-186.

5. La figure et la description de cet appareil se trouvent dans les Leçons sur les effets ... (1857), p. 166.

1. MAGNUS, "Ueber das Absorptionsvermögen des Blutes für Sauerstoff" (1845), p. 177-206.

chimique révèle alors la présence de $5,95 \text{ cm}^3$ d'oxygène et de $3,45 \text{ cm}^3$ de gaz carbonique exhalés (par 100 cm^3 de sang), et Bernard en tire la conclusion que l'absorption d'oxyde de carbone doit avoir un ordre de grandeur de $9,40 \text{ vol. \%}$ ¹.

Conformément à sa méthode expérimentale, Bernard aurait dû fournir une contre-épreuve en mesurant directement la quantité d'oxyde de carbone dans le mélange gazeux au début et à la fin de l'expérience. Il ne dit rien à ce sujet, mais nous voyons bien qu'il ne disposait d'aucun procédé analytique permettant la détermination quantitative de l'oxyde de carbone. A l'aide de la potasse et de l'acide pyrogallique, Bernard mesure les quantités d'acide carbonique et d'oxygène, mais il ne détermine directement ni les quantités d'azote ni celles d'oxyde de carbone.

Poursuivant ces expériences, Claude Bernard expose à l'oxygène et à l'air atmosphérique des sangs qui ont été précédemment en contact soit avec l'oxyde de carbone, soit avec l'acide carbonique. Dans le premier cas, la quantité d'oxygène résorbé "est presque insensible", dans le second, elle est "considérable"².

En résumé, Bernard trouve que l'oxyde de carbone : "déplace l'oxygène du sang et produit son exhalation en même temps que celle d'un peu d'acide carbonique"³ ; qu'il "diminue considérablement la propriété qu'a le sang d'absorber l'oxygène"⁴ et que ce gaz, "quoique peu soluble, est absorbable dans le sang beaucoup plus que dans l'eau"⁵.

Entre le 16 et le 18 avril 1856, pour compléter les preuves de l'innocuité de l'oxyde de carbone introduit dans l'organisme par une voie non respiratoire, c'est-à-dire de manière que la surface de contact avec le sang soit exigüe, Bernard injecte ce gaz dans la cavité pleurale d'un chien et dans le tissu sous-cutané d'un lapin. Les animaux ne

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 170-172.

2. Ibid., p. 184.

3. Ibid., p. 172.

4. Ibid., p. 173. Bernard tire cette conclusion d'une expérience qu'il appellera plus tard "fondamentale".

5. Ibid., p. 178.

manifestent aucun trouble particulier¹. Notons que cela contredit une très ancienne expérience de Bernard au cours de laquelle un lapin est mort des suites d'une insufflation sous-cutanée d'oxyde de carbone. Ces expériences sont mentionnées sans aucun détail et nous ne savons pas à quelle différence dans les conditions de leur réalisation est due la différence des résultats.

Dans les onzième et douzième leçons de son cours sur les substances toxiques, le 18 et le 23 avril 1856, devant son auditoire, Bernard tue un chien en lui faisant respirer de l'oxyde de carbone. Il fait remarquer la coloration vermeille du sang. C'est surtout par sa ténacité que cette coloration se distingue de celle provoquée par l'oxygène².

Bernard cite l'opinion de Chenot qui prétendait que l'oxyde de carbone se transforme dans le sang en acide carbonique produisant de ce fait une désoxydation mortelle. D'après ce même auteur, la cause des troubles physiopathologiques pourrait être également une brusque élévation de la température due à la suroxydation du carbone dans le sang³. Il est surprenant que Bernard indique le nom de cet auteur d'une manière inexacte : "Cheneau" et "Chéneau"⁴. Le confondait-il avec le docteur Philippe-Nicolas Cheneau (1796-1855) ?

Sans doute possible, l'auteur de la théorie sur le mécanisme "chimique" de l'intoxication oxycarbonée est le métallurgiste Adrien Chenot (1803-1855). Installé à Clichy-la-Garenne, Chenot y faisait des expériences métallurgiques. Il avait obtenu, par combustion lente, des métaux à l'état spongieux. Son procédé comportait un certain risque d'intoxication oxycarbonée, ce qui explique l'intérêt de Chenot pour le mécanisme physiologique et les possibilités thérapeutiques de cet empoisonnement. En 1846, travaillant dans les usines du marquis de Sasseney, en Prusse, Chenot avait lui-même subi une grave intoxication oxycarbonée.

Dans ses Leçons sur les effets des substances toxiques, Bernard relate et repousse la théorie de Chenot, mais, à vrai dire, ne procède

1. BERNARD, Leçons sur les effets... (1857), p. 178.

2. Ibid., p. 179 et suiv.

3. CHENOT, "Note sur l'oxyde de carbone pur ..." (1854)

4. BERNARD, Op. cit., p. 189.

pas à un examen critique, à une véritable réfutation. Cette théorie ne lui paraît pas acceptable et cela pour la simple raison qu'il en existe une meilleure. Presque vingt ans plus tard, dans ses Leçons sur les anesthésiques, Bernard reparlera de Chenot. Il indiquera alors correctement le nom de cet auteur, résumera bien son point de vue et dira, sûr de sa supériorité professionnelle :

"Ces vues reposent sur des faits chimiques bien connus et dont l'auteur suppose la réalisation dans l'économie ; mais elles sont purement théoriques et ne s'appuient sur aucune expérience faite sur les animaux vivants. M. Chenot est métallurgiste, et il admet que l'oxyde de carbone joue dans le sang le rôle de corps réducteur comme dans la métallurgie¹."

Pour Bernard, la solution de chaque problème de toxicologie doit être à la fois chimique et physiologique, ce qui revient à dire qu'elle doit satisfaire aussi bien aux lois de la chimie qu'aux conditions qui existent dans un être vivant.

A partir de la douzième leçon de son cours sur les substances toxiques, leçon qui a lieu le 23 avril 1856², Claude Bernard tente et rend publique une explication originale du mécanisme de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone. Sa théorie est extrêmement intéressante, car elle comporte une partie qui est fondamentalement exacte et une partie qui est fausse. La partie exacte représente un très grand progrès dans le développement historique des connaissances sur la physiologie du sang, tandis que la partie fausse nous paraît instructive d'un point de vue épistémologique.

Voici d'abord la partie correcte de l'explication bernardienne :

"De l'étude à laquelle nous nous sommes livrés est résultée - déclare Bernard - une localisation dans le sang des effets toxiques de l'oxyde de carbone, qui tue en quelque sorte en empêchant les globules de respirer³".

1. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 380-381.

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 191 et suiv.

3. Ibid., p. 201.

"Le rôle qui paraît devoir être attribué aux globules est de présider aux phénomènes d'échanges gazeux ... L'oxyde de carbone trouble ou empêche cet échange ; sous son influence, les globules étant altérés physiologiquement, ne prennent plus des gaz au milieu dans lequel ils se trouvent, et ne lui cèdent pas les gaz qu'ils renferment¹."

Bernard tient à préciser : "Cette explication de son mode d'action n'avait été encore, je crois, signalée nulle part ...²"

L'animal qu'on saigne de façon à lui faire perdre presque tout son sang, meurt avec des symptômes qui rappellent beaucoup ceux de l'intoxication oxycarbonée. Sous l'influence de l'oxyde de carbone, les globules rouges du sang sont en quelque sorte "paralysés" et -Bernard pose cette question rhétorique - "les effets de leur destruction physiologique ne pourraient-ils pas être, avec quelque raison, rapprochés de ceux que produit leur sortie de l'organisme³" ?

Il est facile de montrer que l'intoxication oxycarbonée ne provoque aucune altération morphologique des globules rouges. Vus au microscope, les globules intoxiqués paraissent même d'une forme plus régulière ; leur conservation semble être prolongée, leur résistance plus grande. Cela inspire à Bernard une pensée d'ordre général :

"Les tissus, ou les éléments organiques, ne peuvent intervenir dans les phénomènes de la vie qu'en raison de leur altérabilité. Leur fonction physiologique est inséparable de leur continuelle destruction et de leur renouvellement incessant. Toutes les fois donc qu'on arrive à conserver la matière, on la rend impropre à la vie. Peut-être l'oxyde de carbone n'agit-il pas autrement pour produire les désordres graves ou la mort⁴."

Ainsi donc l'oxyde de carbone agirait sur les globules rouges en provoquant à la fois leur conservation anatomique et l'anéantissement

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 183.

2. Ibid., p. 189.

3. Ibid., p. 190.

4. Ibid., p. 193.

de leurs propriétés physiologiques¹.

Voyons maintenant l'erreur de Bernard :

"L'oxyde de carbone empoisonne en empêchant le sang artériel de devenir veineux. Il ne l'empêche pas de devenir artériel dans le passage du sang à travers le poumon : il n'asphyxie donc pas, c'est-à-dire qu'il n'empêche pas d'abord l'oxygène d'être absorbé. Mais vous savez, Messieurs, que, quelque indispensable que soit à la vie la fonction qui artérialise le sang, il faut accorder au moins autant d'importance aux actes intimes de la désartérialisation; or, ce sont ces derniers actes qui sont abolis dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone²."

C'est la répétition de l'explication donnée par Bernard déjà en l'hiver 1853-1854. L'affirmation est même plus précise, plus nette. Certes, pour formuler une telle hypothèse, il fallait être sous l'emprise d'une idée préconçue : l'identification de la couleur rouge du sang avec sa richesse en oxygène. Bien qu'il s'en défende dans ses leçons postérieures, Bernard trébuche devant cet obstacle épistémologique³.

En exposant son hypothèse dans le cours de l'année universitaire 1853-1854, Bernard l'applique surtout à l'intoxication par l'acide prussique. Dans les leçons de 1856, l'exposé se poursuit par une présentation rapide de ce même empoisonnement. Or, n'est-il pas digne d'intérêt que cette explication, certainement inexacte pour l'empoisonnement oxy-carboné, peut être considérée aujourd'hui comme valable, dans un certain sens au moins, pour le mécanisme de la mort causée par l'acide cyanhydrique et ses sels. En paralysant des ferments qui ont pour mission de fixer l'oxygène dans les tissus, l'acide prussique empêche précisément la "désartérialisation".

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 210.

2. Ibid., p. 182.

3. Quand Bernard a-t-il changé d'avis ? Cela s'est produit presque à son insu. Vers la fin de l'année 1857, il écrivit dans son Cahier rouge : "Quand le sang circule chargé d'oxygène, on meurt aussi bien - ou au moins quand le sang est rouge" (BERNARD, Cahier de notes, éd. GRMEK, 1965, p. 87). Voilà le signe d'un doute salutaire, d'un dépassement de l'idée préconçue.

Observateur inégalable, Bernard n'a pas manqué de remarquer que le sang rougit sous l'influence de l'acide prussique seulement s'il se trouve en même temps soumis au contact de l'oxygène¹. Par contre, l'oxyde de carbone peut rendre rutilant un sang veineux sans qu'il y ait contact avec l'air ou l'oxygène. Observation capitale, car elle montre que la rougeur du sang pourrait être d'une origine différente dans les deux cas et qu'il serait possible d'envisager une rutilance ne provenant pas de la liaison entre le sang et l'oxygène. Mais Bernard n'est pas encore suffisamment préparé pour tirer de telles conclusions.

Revenons à l'intoxication oxycarbonée. Il est certain que l'empêchement de la désartérialisation, s'il existait réellement, devait conduire, par un effet secondaire, à l'arrêt de l'absorption de l'oxygène dans les capillaires pulmonaires, car le sang reviendrait des tissus au coeur droit chargé de ce gaz et, par conséquent, incapable d'en absorber davantage.

Les expériences in vivo pouvaient donc difficilement trancher entre une hypothèse considérant comme primaire l'empêchement de l'artérialisation du sang et une hypothèse accusant la diminution de la capacité à absorber du sang de l'oxygène. La situation est toute autre dans les expériences in vitro. En fait, Bernard a bien observé que l'exposition du sang veineux à l'oxyde de carbone diminue sa capacité d'absorber l'oxygène. Dans ce cas, le sang n'est pas plus riche en oxygène ; bien au contraire, il en abandonne une certaine quantité.

Comment se fait-il que Bernard n'ait pas compris la portée de cette expérience et le coup décisif qu'elle assène à l'hypothèse de l'arrêt de la désartérialisation ?

Il faut reconnaître qu'il commença à avoir des doutes, des hésitations. L'oxyde de carbone n'agirait-il pas plutôt au niveau de l'hématose qu'au niveau de la désartérialisation ? Bernard dit, avec prudence, que l'oxyde de carbone trouble ou empêche les échanges entre les gaz du sang et les gaz du milieu ; sous l'influence de cet agent toxique,

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 194.

"les globules étant altérés physiologiquement, ne prennent plus des gaz au milieu dans lequel ils se trouvent, et ne lui cèdent pas les gaz qu'ils renferment"¹.

En 1856, Claude Bernard était encore convaincu, comme la plupart des physiologistes de l'époque, que les échanges de gaz entre le sang et le milieu ambiant se font aussi bien dans les poumons que dans les tissus (en particulier dans les muscles), la direction des échanges étant dans les deux cas en quelque sorte opposée. Il pouvait donc envisager que ce processus était bloqué dans un seul de ces endroits ou dans les deux à la fois. L'impression qui se dégage de la lecture des leçons de l'année 1856 est que, au début du cours, Bernard penchait pour le seul blocage de la désartérialisation (c'est-à-dire des échanges dans les tissus) et que, vers la fin du cours, il était de plus en plus enclin à supposer l'existence d'une entrave des échanges aux deux niveaux. Or, nous allons voir qu'à l'occasion de son cours de l'année 1857-1858, Bernard soutiendra l'hypothèse que les échanges de gaz ont lieu exclusivement dans les capillaires pulmonaires. Dans les tissus, il n'y aurait qu'un échange de liquides ! Dans cette nouvelle optique, le seul mécanisme possible des troubles provoqués par l'intoxication oxycarbonée ne pouvait être que l'hématose dans les poumons. La question se pose alors : Bernard a-t-il changé d'abord ses idées sur la respiration du sang ou son explication du mécanisme de l'intoxication oxycarbonée ?

S'il dit vrai dans son Introduction, Bernard aurait constaté, avant de procéder à "l'empoisonnement artificiel" (c'est-à-dire aux expériences in vitro), qu'un courant d'hydrogène ne déplace pas l'oxygène d'un sang provenant d'un animal empoisonné par l'oxyde de carbone, tandis qu'il l'expulse d'un sang normal. Ce serait une preuve que le sang rutissant oxycarboné contient peu d'oxygène. Cependant, nous n'avons pu trouver aucune mention de cette expérience dans les écrits de Bernard antérieurs à l'année 1858. En plus, cette expérience suppose comme admise une chose qui, à cette époque, ne l'était pas. Nasse et Vauquelin

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 183.

avaient montré que le sang agité avec de l'hydrogène dégage des quantités notables d'acide carbonique. En 1845, Magnus faisait passer à travers le sang un courant rapide d'hydrogène pour évaluer ensuite la quantité de gaz carbonique dégagé. Mais il n'était pas question de libérer ainsi l'oxygène contenu dans le sang artériel ou veineux. Une lecture attentive des écrits de Claude Bernard montre bien qu'il était alors convaincu qu'un courant d'hydrogène chasse l'acide carbonique du sang normal mais que cette action ne s'étend pas à l'oxygène¹. Paul Bert a pu constater que, dans les conditions des expériences bernardiennes, un courant continu d'hydrogène ou d'azote, à la pression normale, libère seulement une partie insignifiante de l'oxygène du sang.

Dans ses leçons de 1856, Bernard aborde très brièvement deux problèmes délicats de l'intoxication oxycarbonée : la possibilité d'une intoxication chronique et la possibilité d'une action directe de l'oxyde de carbone sur les muscles et les tissus nerveux.

En ce qui concerne les "accidents chroniques de l'intoxication par l'oxyde de carbone" Bernard s'en débarrasse par une déclaration lapidaire : "Nous n'avons rien obtenu à ce sujet²." Les désordres secondaires, tels que les paralysies des membres, lui semblent être le résultat d'une action "plus complexe de la vapeur de charbon" et non pas de l'intoxication "pure" avec le seul oxyde de carbone. Ce dernier est "un poison violent, à effet immédiat, mais durant peu³". Une exposition prolongée à des doses très faibles pourrait provoquer des troubles cliniques, mais Bernard est à ce propos assez sceptique.

Les effets de l'oxyde de carbone sur les tissus de l'organisme, et en particulier sur les tissus nerveux, sont-ils dus exclusivement à la privation d'oxygène ou existe-t-il, en plus, une action toxique spécifique ? Encore aujourd'hui cette question prête à discussion, et la théorie dite "toxique" s'oppose avec vigueur à celle qualifiée d'"asphy-

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 175 ; Leçons sur les propriétés physiologiques ... (1859), vol. I, p. 337, 353, etc. - Particulièrement importante nous paraît à ce propos une note manuscrite : Ms. 8d, p. 43.

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 196.

3. Ibid., p. 198.

xique¹". Certaines manifestations cliniques chez l'homme et chez les mammifères ne s'expliquent pas par le seul arrêt de la respiration cellulaire.

Tout en découvrant que le lieu d'impact de l'oxyde de carbone est le globule rouge, Bernard n'exclut pas la possibilité d'une action directe et supplémentaire de ce gaz sur les muscles et les nerfs. Il en cherche même la preuve expérimentale en étudiant les contractions des muscles de grenouille isolés et excités par le courant galvanique dans une atmosphère d'oxyde de carbone. La contractilité musculaire ne semble pas subir de modifications mais l'expérience n'est pas jugée concluante².

Il est intéressant de noter que Claude Bernard est parfaitement conscient d'un certain décalage entre les manifestations cliniques observées chez l'homme et les troubles provoqués chez les animaux dans des conditions expérimentales. Dans les expériences, dit-il, il faut bien "savoir où doivent s'arrêter les analogies³". D'une part, l'Homme est à certains égards différent des animaux de laboratoire et, d'autre part, il n'est jamais exposé à une intoxication oxycarbonée simple.

Dans sa treizième leçon, professée à la chaire du Collège de France le 24 avril 1856, Claude Bernard étudie le mécanisme de l'asphyxie provoquée par les influences réunies de l'oxyde de carbone et de l'acide carbonique. En réalité, dans un empoisonnement par la vapeur de charbon concourent, d'après Bernard, trois facteurs : la limitation de l'atmosphère et la double présence de gaz néfastes. Après avoir fait des études expérimentales sur chacun de ces facteurs pris isolément, Bernard expérimente dans des conditions où leur action se combine. Le résultat de ces influences n'est pas une simple somme.

1. L'influence directe du CO sur le système nerveux fut en particulier montrée par Geppert (1892). Pour un exposé des conceptions actuelles, voir par exemple OETTINGEN, Carbon monoxide (1944), p. 154-156 ; RAYMOND et VALLAUD, L'oxyde de carbone et l'oxycarbonisme (1962). Indications bibliographiques chez COOPER, Carbon monoxide (1966).

2. BERNARD, Op. cit., p. 199-200.

3. Ibid., p. 198.

Pendant son cours Bernard fit l'expérience suivante :

"Ces deux cloches sont pleines toutes deux du gaz recueilli au-dessus d'un fourneau où brûlait du charbon de bois. Dans la première, nous introduisons un oiseau, qui meurt au bout d'une minute cinq secondes. Dans la seconde, nous ajouterons au gaz un volume d'acide carbonique qui en représente le centième ; puis nous y faisons passer un autre oiseau. Ce dernier meurt un peu plus vite ; avant une minute il était mort¹."

Compte tenu des variations individuelles, cette expérience n'a pas la valeur d'une preuve mais Bernard s'était déjà convaincu, à la fois par des considérations théoriques et par quelques autres expériences, de ce que l'acide carbonique augmente la toxicité de l'oxyde de carbone.

"L'oxyde de carbone seul n'agit donc pas avec la même force que lorsqu'il est mélangé à l'acide carbonique, et les propriétés délétères d'un gaz éminemment toxique sont singulièrement augmentées par le fait de son mélange avec un gaz qui ne l'est pas²."

Le professeur Olmsted et Madame Olmsted ont apprécié à sa juste valeur cette découverte bernardienne³. Il s'agit d'une conception toxicologique particulièrement importante. Le mérite de Bernard n'est nullement diminué du fait que la science actuelle explique le mécanisme de cette synergie d'une manière très différente de celle envisagée initialement par l'illustre physiologiste français. Pour lui, l'ajout du gaz carbonique rend plus difficiles les échanges gazeux entre le sang et son milieu. Nous savons maintenant que, en réalité, la mort survient plus rapidement parce que l'anhydride carbonique excite le centre respiratoire et augmente ainsi la ventilation pulmonaire et la diffusion de l'oxyde de carbone dans le sang.

Les deux leçons suivantes, la quatorzième et la quinzième (30 avril

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 212.

2. Ibid., p. 210-211.

3. OLMSTED-OLMSTED, Claude Bernard (1952), p. 96.

et 2 mai 1856), sont consacrées à l'analyse expérimentale de l'asphyxie. L'étude quantitative des gaz dans le sang chez un animal lentement asphyxié dans une enceinte close, permet à Bernard d'affirmer que la théorie de Lavoisier, sur la combustion dans les poumons n'est pas soutenable. Pour notre auteur, il n'y a plus de doute : l'oxygène est transporté par le sang, peut-être consommé dans le sang lui-même, mais il n'est certainement pas utilisé sur place dans les tissus pulmonaires. La respiration n'est pas une simple combustion ; elle est d'abord un échange physique des gaz. En poursuivant ce raisonnement parfaitement justifié, Claude Bernard suppose que la mort par asphyxie est due à une absence d'oxygène dans le sang, c'est-à-dire à ce qu'on appelle aujourd'hui une "anoxémie".

Claude Bernard est dans le vrai, mais les faits expérimentaux semblent le contredire ; ils le rendent perplexe. Les animaux asphyxiés meurent alors que leur sang n'est pas tout à fait privé d'oxygène. L'injection de ce gaz dans les veines et dans les artères ne paraît pas pouvoir retarder l'asphyxie. Les essais de désoxygénation du sang in vivo à l'aide de l'acide pyrogallique se soldent par un échec. Croyant que la combustion se fait plutôt dans le sang lui-même que dans les tissus, et ne connaissant pas la notion de gradient de tension partielle, Bernard n'est pas en mesure de comprendre la signification physiologique de ses expériences sur le mécanisme de l'asphyxie¹. Le concept d'"anoxie" lui manque.

Bernard a sérieusement pris en considération l'idée que la respiration pourrait servir à éliminer un agent toxique. Dans ce cas, l'asphyxie aurait été une sorte d'intoxication. Une première expérience semble presque confirmer une telle hypothèse : l'injection du sérum veineux dans le système circulatoire provoque des hémorragies et un affaissement général d'un animal jusqu'alors bien portant. Toutefois, la contre-épreuve avec le sérum du sang artériel montre qu'il doit s'agir de quelque chose de bien différent. Les troubles que Bernard obtient par l'injection de sérum veineux sont à peu près les mêmes que ceux produits par l'injection de

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 213-223.

sérum artériel. Donc, la conclusion s'imposait qu'il n'y a guère de "poison respiratoire" propre au sang veineux¹.

Alors Bernard s'imaginait que l'asphyxie, phénomène brutal agissait comme une sorte de choc :

"Je pense - dit-il - que l'animal qui meurt rapidement dans un milieu simplement irrespirable succombe à un trouble subit de toutes ses fonctions, trouble qui n'amène d'ailleurs aucune lésion anatomique dont la mort soit la conséquence nécessaire. L'organisme n'est pas fait pour les transitions brusques, pour les perturbations subites, qui lui sont d'autant plus funestes qu'il est d'un ordre plus élevé²."

Les expériences de Bernard avec injection d'acide pyrogallique dans les vaisseaux d'un chien sont particulièrement intéressantes parce qu'il en déduit que l'oxygène se trouve fixé dans les hématies d'une façon spéciale ne permettant pas son activation chimique. Le sang artériel, constate-t-il, s'il est recueilli avec une seringue et mis au contact de l'acide pyrogallique à l'abri de l'air, ne devient noir qu'au moment où l'on fait entrer de l'air dans le récipient³.

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 223-224. S'agissait-il d'auto-transfusions ou d'homo-transfusions ? Dans ce dernier cas, les accidents seraient dus à une incompatibilité sérologique, phénomène alors tout à fait inconnu. Notons que Bernard fera des expériences semblables pendant les deux années suivantes, notamment en mars 1858. On retire, écrit Bernard, environ 30 g du sang du cœur droit d'un chien bien portant et on réinjecte immédiatement ce sang dans la carotide du même animal. Le prélèvement se fait par cathétérisme cardiaque. Le chien ne semble pas souffrir de la réinjection, "seulement sa respiration devient plus lente et surtout plus profonde". On injecte presque aussitôt encore 30 g du sang veineux en reproduisant les mêmes phénomènes. La troisième réinjection est néfaste : "l'animal pousse des cris et est pris d'une faiblesse générale des membres et de titubation". Il survit mais avec une paralysie du train postérieur. Refaite sur un autre chien, l'expérience se déroule d'une manière assez semblable ; l'animal est finalement très malade ; il meurt et "l'autopsie ne montre rien". Cf. Ms. 84, p. 84-85. Soulignons l'observation de l'influence du sang veineux sur la régulation du rythme respiratoire.

2. Ibid., p. 228.

3. Ibid., p. 222-223. Un bon commentaire de ces expériences se trouve dans OLMSTED, Claude Bernard physiologist (1938), p. 186-187.

En mai 1856, la préoccupation principale de Claude Bernard et le sujet de son cours ne sont plus les gaz toxiques mais le curare, la strychnine et des poisons semblables. Néanmoins, dans le laboratoire de Bernard se continuent les recherches sur l'oxyde de carbone. Plusieurs pages d'un cahier de notes montrent que, tout au long de ce mois de mai, Charles Leconte, préparateur de Bernard, exposa in vitro des spécimens de sang aux divers gaz (H_2 , O_2 , CO_2 , CO , N_2). Il s'agit d'expériences assez complexes où l'on tient compte de la concentration des gaz, de la température, de la taille de l'animal donneur du sang, du lieu de prélèvement du sang, etc. Mis dans une atmosphère d'hydrogène pur, le sang exhale une certaine quantité de gaz carbonique (environ 5 cm^3 pour 100 cm^3 du sang), mais on n'observe absolument aucune sortie de l'oxygène. L'oxyde de carbone déplace l'oxygène du sang mais l'expérimentateur ne se pose pas la question de savoir si le volume de gaz exhalé correspond au volume de gaz absorbé¹.

Quelques notes du "Cahier rouge"

Pendant l'année 1857, Claude Bernard confia à son Cahier rouge quelques projets et remarques en relation avec le sujet qui nous intéresse ici. Il imagina un procédé de tubage bronchique permettant, d'une part, la respiration normale par un seul poumon et, d'autre part, la respiration artificielle par l'autre poumon dans des conditions facilitant l'analyse des gaz inspirés et expirés.

"Pour savoir - écrit-il - s'il s'exhale de l'azote du sang, il faudrait mettre un tube sur une seule division bronchique pour laisser vivre l'animal avec son autre poumon. On pourra aussi lui faire respirer des gaz délétères par un seul poumon pour savoir si leurs effets toxiques sont aussi énergiques²."

Claude Bernard a-t-il réalisé des expériences sur la respiration par un seul poumon ? Rien ne permet de l'affirmer. Le tubage bronchique

1. Ms. 8d, p. 39-44 et 53-56.

2. BERNARD, Cahier de notes 1850-1860, éd. GRMEK (1965), p. 52-53.

avec occlusion contrôlée d'un poumon fut vraiment mis au point seulement au XX^e siècle. On sait le service que ce procédé rendit à l'anesthésiologie et à la chirurgie thoracique.

Dans une note intitulée "Expériences sur la respiration du sang", Bernard mentionne les projets suivants :

"Faire respirer du sang avec différents gaz (oxygène, hydrogène, azote, etc., oxyde de carbone, hydrogène sulfuré, etc.).

Il est possible que la quantité de CO_2 produit ne soit pas en rapport avec la quantité d'oxygène fourni. L'acide carbonique continuera à se former en présence de gaz autre que l'oxygène.

1° Faire passer de l'azote ou de l'hydrogène dans une quantité de sang artériel ou veineux jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de CO_2 , puis laisser jusqu'au lendemain à une douce chaleur dans l'atmosphère d'azote et faire passer de nouveau de l'azote afin de voir s'il y aura dégagement de CO_2 . Alors faire passer de l'oxygène et laisser séjourner dans l'atmosphère oxygénée afin de voir si le lendemain il y aura plus de CO_2 que dans un autre sang pareil mis dans les mêmes conditions excepté qu'on aura laissé l'azote.

En un mot, est-il possible de montrer que le CO_2 ne se fait pas directement avec l'oxygène qui entre dans le sang, et qu'il résulte d'une altération de fermentation de certain principe du sang qui se fait sans oxygène.

Cependant, l'oxygène est indispensable à la vie. A son contact avec le sang il se produit un composé qui forme l'agent nerveux. Dans tous les cas l'oxygène n'est pas libre pour aller faire des combinaisons ultérieures. Voir mes expériences sur l'acide pyrogallique.

Voir s'il se forme de l'électricité au moment où l'oxygène se mêle au sang. Voir cela avec la grenouille galvanoscopique ..."

" Les résidus de la combustion soi-disant ne sont que les résidus d'une décomposition spontanée qui se fait sans oxygène. L'oxygène accomplit un rôle d'excitateur inconnu. En un mot, on peut considérer la cellule vivante comme se développant au milieu d'un liquide en fermentation. L'oxygène ne fait qu'exciter le jeu musculaire et cet oxygène disparaît

dans le globule. Il faudrait chercher à savoir ce qu'il devient¹."

Certes, ces idées de Bernard sur le rôle physiologique de l'oxygène sont, pour l'époque, une véritable hérésie. Nous les examinerons plus tard, car Bernard les développera dans ses oeuvres imprimées. Toutefois, notons déjà l'importance de la notion sous-jacente de métabolisme intermédiaire : la dépense d'O₂ et la formation de CO₂ sont considérées comme deux termes d'un processus qui est beaucoup plus complexe que l'oxydation directe du carbone. La formule $C + O_2 = CO_2$ n'est pas acceptable pour Bernard en tant que physiologiste, car elle n'exprime pas les phases intermédiaires qui, seules, ont une réalité et une signification physiologiques. C'est avec une intuition extraordinaire que Bernard suppose l'existence des phases anaérobiques du catabolisme.

Les expériences comportant l'injection intra-artérielle d'acide pyrogallique constituent vraiment un pilier des hypothèses bernardiennes car - nous l'avons déjà montré - elles semblent prouver que l'oxygène du sang "n'est pas libre pour faire des combinaisons ultérieures", c'est-à-dire ne peut pas servir pour une combustion immédiate du carbone ou de l'hydrogène. Bernard nota donc soigneusement :

"L'injection d'acide pyrogallique dans le sang est une expérience intéressante à répéter. Voir si l'animal aura sous cette influence le sang rouge dans les veines²."

Progrès des connaissances hématologiques

en 1857 et 1858

Premiers travaux de Hoppe

Avant de continuer notre analyse des recherches bernardiennes, il est nécessaire de jeter un coup d'oeil outre-Rhin et de voir les résultats des investigations sur ce même sujet, au cours des années 1857 et 1858, en Allemagne.

1. Ms. 11, p. 56-58. Cf. BERNARD, Op. cit., p. 68-69.

2. Ms. 11, p. 87.

Le célèbre chimiste allemand Justus von Liebig (1803-1873) avait montré déjà en 1851 que les résultats obtenus par les mesures de Magnus sur la quantité de gaz dans le sang ne peuvent pas être correctement expliqués par la supposition d'une simple absorption physique : l'oxygène doit être fixé au sang par une liaison chimique faible. En 1857, deux savants, Meyer et Harley, arrivèrent à la même conclusion. Sans citer l'opinion de Liebig et faisant même semblant de ne pas la connaître, ces deux chercheurs apportèrent des preuves nouvelles en sa faveur.

Dans le laboratoire de Robert Wilhelm Bunsen (1811-1899) à Heidelberg, un jeune médecin anglais, George Harley (1829-1896), montra que la quantité d'oxygène contenu dans le sang est supérieure au maximum de sa solubilité dans le plasma. En outre, inspiré par les anciennes recherches de Chevreul sur l'oxydation des pigments naturels¹, Harley expérimenta avec l'"hématoglobuline" pure et constata que cette substance possède in vitro la propriété de fixer l'oxygène d'une manière facilement dissociable².

Le médecin et le chimiste allemand Julius Lothar Meyer (1830-1895), savant perspicace qui entrevit indépendamment de Mendeleïev la loi périodique des éléments, inaugura sa carrière scientifique par une étude des gaz du sang³. Il fit ses premières expériences sur ce sujet dans le laboratoire de Bunsen à Heidelberg, tout comme Harley. A vrai dire, il précéda son collègue anglais, mais son rapport fut publié un peu plus tard, sous forme d'une thèse de doctorat en médecine présentée à l'Université de Wurtzbourg en 1857. Meyer mesura la quantité absolue de gaz contenus dans le sang en les libérant par la méthode d'ébullition dans le vide. Son maître Bunsen avait mis au point ce procédé, ainsi que toutes les autres méthodes analytiques utilisées par Meyer dans la première série

1. Notons que Harley travailla un certain temps à Paris avant de se rendre en Allemagne. Pour sa vie, voir la notice nécrologique dans British Medical Journal, 1896, II, p. 1354.

2. HARLEY, "Ueber die chemischen Veränderungen des Blutes bei der Respiration" (1857).

3. Pour la vie et l'oeuvre de Meyer, voir BREDIG, "Meyer" (1910), ainsi que la notice nécrologique dans Verhandlungen der Deutschen chemischen Gesellschaft, t. 28, 1895, p. 1109.

de ses expériences. Le mérite de Meyer est non seulement d'avoir exécuté avec la plus grande minutie un travail analytique délicat et fastidieux mais surtout d'avoir eu et exploité une idée originale, à la fois très simple et très importante. Avant de déterminer par la méthode d'ébullition dans le vide la quantité totale d'oxygène dans des échantillons du sang, il avait exposé ceux-ci à l'oxygène sous des pressions différentes¹.

Meyer constata "que la rétention de l'oxygène dans le sang ne dépend qu'en très petite partie de la pression de ce gaz sous laquelle il est mis en contact avec le sang, et que cette rétention est réalisée beaucoup plus par une attraction chimique, quoique très faible²". "Indépendamment des variations de la pression atmosphérique, le sang, dans les poumons, attire l'oxygène en une proportion juste, pour l'apporter aux organes. Seul le changement du sang lui-même provoque une variation considérable de la quantité saisie ; chaque saignée devient donc une soustraction de l'oxygène³".

D'après les mesures de Meyer, il était évident que la variation de la quantité d'oxygène retenue par le sang ne peut pas dépendre du seul jeu des forces physiques. Contrairement à l'opinion de Magnus, l'absorption des gaz dans le sang ne se fait pas conformément aux lois de la physique. Tout en fournissant la preuve décisive que l'oxygène contracte des combinaisons chimiques dans le sang, Lothar Meyer n'exprima aucune hypothèse sur la partie du sang où s'opère cette liaison. Il abordera ce sujet seulement après avoir pris connaissance des articles de Harley et de Hoppe, parus la même année que sa thèse.

Le travail de Harley que nous avons déjà examiné vit le jour dans le onzième tome des célèbres "Archives d'anatomie pathologique et de physiologie" de Virchow. Or, ce même tome contient, dans un fascicule un peu plus récent, l'étude capitale de Felix Hoppe sur le mécanisme de l'intoxication oxycarbonée.

1. MEYER, "Die Gase des Blutes" (1857).

2. Ibid., p. 311.

3. Ibid., p. 316.

Dans son Institut de pathologie à Berlin, Rudolf Virchow avait créé, en 1856, un département spécial pour les recherches chimiques. La direction de ce département fut confiée à un jeune homme particulièrement doué : Felix Hoppe (1825-1895). Dans les années suivantes, Hoppe devint l'un des fondateurs de la biochimie nouvelle, discipline scientifique née d'un concours heureux de la chimie et de la physiologie mais se séparant administrativement et méthodologiquement de l'une et de l'autre. Arrivé à Berlin, Hoppe entreprit immédiatement des recherches sur la fonction respiratoire du sang et sur l'action toxique de l'oxyde de carbone¹.

Voici comment et pourquoi il a commencé ses expériences sur ce gaz. Un certain docteur Wolff, médecin de mineurs dans un village de Silésie, lui avait communiqué une observation intéressante : le sang des mammi-fères empoisonnés par l'oxyde de carbone demeure rutilant même dans la partie veineuse du système cardiovasculaire. Ce fait, le médecin silésien l'avait d'abord remarqué chez les mineurs accidentés. Il l'avait confirmé sur des lapins tués par un mélange gazeux contenant de l'oxyde de carbone. N'ayant trouvé aucun renseignement sur ce sujet dans la bibliographie consultée et ignorant visiblement les travaux français que nous avons cités auparavant, le docteur Wolff conseilla à Hoppe de faire une étude approfondie sur le mécanisme de cette intoxication².

D'emblée, Hoppe se servit des expériences avec le sang exposé in vitro à l'action du poison. Il utilisa le sang veineux défibriné d'un boeuf qu'il mit en contact avec de l'oxyde de carbone purifié. Le sang changea de couleur, mais ne prit pas l'aspect caractéristique du sang artériel (qui est, dit Hoppe, légèrement violet) : il devint rouge cerise ("kirschrot"). Le sang artériel, exposé à l'oxyde de carbone, prit exactement la même teinte que le sang initialement veineux. Le sang ayant subi une hémolyse complète réagissait de la même manière que le sang avec des hématies intactes. La couleur cerise ainsi obtenue se

1. Pour la vie et l'oeuvre scientifique de Hoppe, voir BAUMANN et KOSSEL, "Zur Erinnerung ..." (1895) ; ROTHSCHUH, Geschichte der Physiologie (1953), p. 174-175. - A la suite de son adoption par le Dr Seyler, ce savant utilisa, à partir de 1864, le nom de Hoppe-Seyler.

2. HOPPE, "Ueber die Einwirkung des Kohlenoxydgases auf das Hämatoglobulin" (1857), p. 288.

montra très tenace. Une exposition à l'air atmosphérique pendant plusieurs jours ne la changea guère. La pompe à mercure, qui fait perdre facilement sa couleur rutilante au sang artériel, sembla demeurer sans effet sur le sang intoxiqué. Une certaine quantité du sang ayant subi un contact avec l'oxyde de carbone fut placé dans un cadavre putride et laissée trois jours à la merci des processus de fermentation : la couleur cerise persista toujours. Elle manifesta la même ténacité vis-à-vis du gaz carbonique et de la chaleur.

Voici les conclusions, précises et lapidaires, que Felix Hoppe tira de cette série d'expériences :

"Le comportement du pigment rouge du sang altéré par l'oxyde de carbone, vis-à-vis de l'acide carbonique et l'air atmosphérique, dans le vide ainsi qu'exposé à la chaleur, montre que le changement introduit dans l'hématoglobuline est bien déterminé, non provoqué par un gaz absorbé et que l'hématoglobuline traitée par l'oxyde de carbone a perdu son aptitude à exister à l'état artériel et veineux. Il est donc probable au plus haut degré que l'hématoglobuline ainsi altérée n'est plus capable, en tant que porteuse de l'oxygène, de maintenir sa fonction si importante pour le sang et pour l'organisme entier¹."

En comparant les expériences de Hoppe avec celles de Claude Bernard, nous sommes frappé par la similitude des méthodes employées et des conclusions formulées par chacun de ces deux savants. Dans un certain sens Hoppe va plus loin que Bernard : en découvrant que l'hémolyse ne change pas le comportement du sang vis-à-vis de l'oxyde de carbone, le physiologiste allemand fournit la preuve que le blocage de la fonction respira-

1. Le style de Hoppe ne se prête pas à une traduction à la fois fidèle et élégante ; nous croyons donc utile de donner ici ce passage dans sa version originale : "Das Verhalten des mit Kohlenoxyd veränderten Blutrothes gegen Kohlensäure, atmosphärische Luft, im Vacuum und in der Hitze zeigt, dass diese in dem Hämatoglobulin eingeleitete Veränderung eine sehr bestimmte nicht durch ein absorbiertes Gas bedingte ist, und dass ein mit Kohlenoxyd behandeltes Hämatoglobulin seine Eigenschaft, in venösem und arteriellem Zustande zu existieren, verloren hat. Im höchsten Grade wahrscheinlich ist es hiernach, dass derartige verändertes Hämatoglobulin nicht mehr fähig ist, als Träger des Sauerstoffes, seine für das Blut und den ganzen Organismus so wichtige Function zu erhalten" (HOPPE, Op. cit., p. 289).

toire du sang s'opère au niveau d'une substance déterminée et non pas au niveau du globule rouge en tant que structure biologique.

En 1858, Hoppe eut l'occasion d'expérimenter sur des échantillons de sang veineux provenant d'une personne intoxiquée par l'oxyde de carbone. Il lui fut facile de montrer que le sang humain se comporte exactement comme le sang des chiens, des lapins ou des boeufs¹.

Revenons maintenant en France. A la suite d'une communication du médecin strasbourgeois Gabriel Tourdes, présentée le 15 janvier 1857 à l'Académie des Sciences, un espoir fut éveillé : l'oxyde de carbone semblait avoir une certaine utilité dans la pratique chirurgicale. D'après Tourdes, "l'oxyde de carbone est un agent anesthésique de la même nature que l'éther et le chloroforme, plus énergique à cause de sa forme gazeuse, mais aussi sûr, aussi inoffensif²".

Bien que les expériences et les conclusions de Tourdes fussent assez séduisantes pour les médecins, Claude Bernard avait su endiguer un optimisme injustifié. D'après l'explication bernardienne du mécanisme de l'intoxication oxycarbonée, l'insensibilité provoquée par ce gaz ne serait rien d'autre qu'un symptôme d'asphyxie grave ; par conséquent, cette forme d'anesthésie ne pourrait être pratiquée sans le risque de faire courir de grands dangers à la vie des patients. Les physiologistes eurent le mérite d'avoir freiné une expérimentation clinique particulièrement funeste.

Cette même année 1857, un chimiste français, Emile Fernet (1829-1904), publia les résultats d'une série de recherches expérimentales sur les gaz du sang, recherches qu'il avait menées avec beaucoup de persévérance dans le laboratoire de chimie de l'Ecole Normale à Paris³. Son point de départ fut la méthode analytique de Bunsen. Son but était la réponse précise et définitive à la question que les physiologistes

1. HOPPE, "Ueber die Einwirkung des Kohlenoxydgases auf das Blut" (1858).

2. TOURDES, Recherches sur les substances anesthésiques (1857), p.4.

3. FERNET, "Du rôle des principaux éléments du sang ..." (1857).

et les chimistes posaient si souvent : l'absorption des gaz dans le sang est-elle un phénomène purement physique ou non ? Le travail de Fernet était donc en quelque sorte parallèle à celui de Lothar Meyer. Les deux savants avaient la même source d'inspiration et le même but expérimental. Bien que publiant les résultats de ses recherches après Meyer, Fernet revendiquait certains droits de priorité. Déjà en 1855, il avait construit un appareil pour mesurer les gaz dans le sang. La description en fut publiée dans les comptes rendus de l'Académie des Sciences¹. "Depuis la publication de cette méthode - écrit Fernet - Lothar Meyer, dans une thèse inaugurale à la Faculté de Médecine de Wurtzbourg, en 1857, a employé, pour étudier l'absorption des gaz par le sang défibriné, une méthode et un appareil tout à fait semblables²." D'après Fernet, il y a quand même des différences entre sa méthode et celle de Meyer, mais il s'agit de différences qui "paraissent diminuer notablement la précision de la méthode de Meyer". Dans le laboratoire de Ludwig à Vienne, Setchenov examinera, en 1858, les méthodes de Meyer et de Fernet et donnera raison au savant français. Néanmoins, le procédé de Meyer avait été suffisamment précis pour démontrer le caractère non physique de l'absorption des gaz dans le sang.

Les expériences de Fernet sont supérieures à celles de Meyer, non seulement à cause d'un perfectionnement de l'appareillage mais surtout parce qu'elles ne sont pas limitées au sang entier. Fernet étudiait comparativement l'absorption et le dégagement d'oxygène et de gaz carbonique par les solutions salines, par le sérum et par le sang total. Comme Meyer, il variait la pression.

D'après les expériences de Fernet, le volume du gaz carbonique absorbé par le sang se compose d'une partie proprement dissoute et d'une partie fixée par une affinité chimique. Dans cette action chimique, le rôle principal appartiendrait aux sels minéraux ; les globules n'exerceraient pas d'action chimique capable de modifier sensiblement les quantités de

1. C.R. Acad. Sci., t. 41, 1855, p. 1237.

2. FERNET, Op. cit., p. 141.

gaz carbonique retenu¹. Fernet avait compris et démontré le rôle des carbonates dans le transport sanguin du CO₂.

Pour l'absorption de l'oxygène, Fernet trouva que "non seulement la marche du phénomène n'est pas assujettie à la loi de la dissolution simple d'une manière presque complète, mais que les volumes absorbés semblent au premier abord indépendants de la pression, le volume chimiquement combiné étant presque cinq fois égal au volume proprement dissous² sous la pression atmosphérique³". Les solutions de sels minéraux (en concentrations voisines de celles qui se trouvent dans le sang) et le sérum n'absorbent pas l'oxygène beaucoup plus énergiquement que l'eau pure. "C'est donc - conclut Fernet - aux globules du sang qu'appartient le rôle principal dans l'absorption de l'oxygène⁴". L'oxygène dans le sang se trouve donc "fixé par les globules, et de plus, l'affinité qui les unit est assez faible pour être vaincue par l'action du vide". Il ne se ferait, entre les globules et l'oxygène, "qu'une combinaison très lâche⁵". Bien sûr, les physiologistes savaient, ou plutôt soupçonnaient tout cela, mais il faut souligner que les preuves expérimentales de Fernet sont les meilleures qu'on ait pu fournir jusqu'alors⁶.

Le Mémoire de 1858 :

l'oxyde de carbone comme outil analytique

Pendant l'hiver 1857-1858, Claude Bernard fit au Collège de France un cours "sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des différents liquides de l'organisme". Recueillies par A. Tripier,

1. Ibid., p. 209-210.

2. C'est encore une sous-estimation. De 20 vol. % d'oxygène dans le sang artériel seulement 0,3 vol. % se trouve sous forme de simple solution.

3. FERNET, Op. cit., p. 210.

4. Ibid., p. 210.

5. Ibid., p. 213.

6. Paul Bert publia un examen détaillé et une appréciation très flatteuse des recherches de Fernet. Voir BERT, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration (1870), p. 82-87.

ces leçons furent préfacées par Bernard en novembre 1858 et publiées seulement dans le courant de l'année 1859¹.

Informé que des recherches semblables aux siennes s'effectuaient dans les laboratoires allemands et voyant que la publication de ses leçons ne serait pas immédiate, Bernard décida de rendre publiques ses dernières découvertes sur les gaz du sang en les communiquant à l'Académie des Sciences. Bien que cette communication soit postérieure aux leçons de l'année 1858, nous l'examinerons tout d'abord, et cela pour deux raisons : d'une part la communication à l'Académie fut imprimée la première et, d'autre part, le texte des leçons fut retouché (probablement en octobre et novembre 1858) et ne correspond pas exactement à la présentation orale. Toutefois, après avoir examiné le contenu du document publié par l'Académie des Sciences, il nous faudra revenir en arrière et expliquer les découvertes de l'année 1858 à la lumière des leçons imprimées et des notes manuscrites.

Le 6 septembre 1858, Claude Bernard présenta à l'Académie des Sciences un mémoire "Sur la quantité d'oxygène que contient le sang veineux des organes glandulaires, à l'état de fonction et à l'état de repos, et sur l'emploi de l'oxyde de carbone pour déterminer les proportions d'oxygène du sang"². Ce mémoire est consacré à deux problèmes tout à fait différents mais reliés l'un à l'autre pour des raisons d'ordre méthodologique. Le premier problème concerne la quantité d'oxygène dans le sang veineux rouge du rein. Se trouvant dans une veine et offrant quand même une coloration rouge, ce sang est-il plus proche d'un sang veineux ordinaire ou d'un sang artériel ? Le second problème, le seul qui nous intéresse dans ce chapitre, se rattache aux expériences bernardiennes faites avec de l'oxyde de carbone : ce gaz déplace-t-il l'oxygène du sang d'une manière complète et avec une relation constante entre la quantité de gaz retenu et celle d'oxygène libéré ? En répon-

1. BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques ... (1859) t. I et II.

2. BERNARD, "Sur la quantité ..." (1858), p. 393-400. Ce texte fut publié à nouveau comme appendice du 2e tome des Leçons sur les propriétés physiologiques ... (1859). Une traduction allemande vit rapidement le jour (BERNARD, "Ueber den Sauerstoffgehalt ..." Arch. Anat. Physiol., 1859).

dant affirmativement à la seconde question, Bernard trouve une méthode analytique qui permet de résoudre le premier problème.

Il ne se serait pas autorisé - déclare Bernard - cet empiètement sur les attributions des chimistes s'il n'avait été "amené par des considérations entièrement physiologiques à employer un nouveau moyen très simple pour la détermination de l'oxygène dans le sang"¹.

Tout d'abord, Bernard tient à souligner l'ancienneté de ses recherches : "Il y a environ dix ans que je fis sur l'empoisonnement des animaux par l'oxyde de carbone des expériences que j'ai répétées depuis dans mes cours au Collège de France en 1853 et 1856²." A l'appui de ses dires, Bernard cite en note de bas de page le livre d'Atlee et les Leçons publiées en 1857. Puis, il résume ainsi sa théorie :

"Or, en étudiant l'action toxique de l'oxyde de carbone sur le sang chez l'animal vivant, j'ai été amené à trouver que ce gaz empoisonne rapidement les animaux parce qu'il déplace instantanément l'oxygène des globules du sang et ne peut plus ultérieurement être déplacé par l'oxygène de l'air. D'où il suit que les globules du sang en quelque sorte paralysés sont devenus impropres à absorber l'oxygène et circulent comme des corps inertes sans pouvoir désormais entretenir la vie. Si tous les globules sanguins sont atteints par une quantité d'oxyde de carbone suffisante pour déplacer tout leur oxygène, la mort est presque instantanée, et la vie ne peut plus être rappelée par l'insufflation artificielle; si une partie du sang a échappé à l'action délétère, la mort peut être plus tardive, etc.

En un mot, j'ai considéré l'action si éminemment toxique de l'oxyde de carbone comme la conséquence de sa très grande affinité pour la matière des globules sanguins. En effet, l'oxyde de carbone a plus d'affinité pour les globules du sang que l'oxygène, puisque l'oxyde de carbone déplace rapidement l'oxygène tandis que l'oxygène est incapable de déplacer à son tour l'oxyde de carbone³."

1. Ibid., p. 394.

2. Ibid., p. 394.

3. Ibid., p. 394-395.

Il est certain que cette déclaration va plus loin que les affirmations antérieures de Bernard. Lors de son enseignement au Collège de France en 1856, il était question "des effets toxiques de l'oxyde de carbone qui tue en quelque sorte en empêchant les globules de respirer", ou des effets qui "troublent ou empêchent" les échanges gazeux, ou encore d'une diminution considérable de "la propriété qu'a le sang d'absorber l'oxygène". Cela correspond assez bien à la première partie de la déclaration citée ci-dessus, mais après la petite phrase : "En un mot ...", Bernard, au lieu de résumer ses anciennes opinions, glisse insensiblement vers un sens nouveau et opère avec des concepts beaucoup plus précis. L'idée d'une "affinité" plus ou moins grande pour "la matière des globules sanguins" s'insère très bien dans le cadre de l'explication ancienne de Bernard mais n'en découle pas nécessairement. C'est un pas en avant que le physiologiste français fait après avoir pris connaissance des recherches allemandes.

Nous aborderons plus tard certains problèmes historiques concernant la priorité des travaux de Bernard, de Hoppe et de Meyer. Toutefois, nous pouvons déjà dire que Claude Bernard a entièrement raison quand il affirme être le premier à avoir reconnu le mécanisme de l'intoxication oxycarbonée et que, en même temps, il ne nous paraît pas tout à fait équitable vis-à-vis de Hoppe quand il caractérise ainsi sa contribution :

"Depuis que j'ai trouvé et que j'enseigne dans mes cours publics cette propriété que possède l'oxyde de carbone de rendre le sang rutilant d'une manière persistante, ainsi que son action spéciale toxique sur les globules sanguins, ces faits ont été depuis signalés d'après moi dans divers ouvrages. Je citerai particulièrement à ce sujet la publication de M. le D^r Atlee de Philadelphie, qui a suivi mon cours en 1853. Tout récemment, M. le D^r F. Hoppe a essayé d'utiliser, pour les recherches médico-légales, cette propriété de l'oxyde de carbone de rendre le sang rutilant d'une manière persistante. Voyez Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, etc. ; par R. Virchow, t. XI, p. 288, et t. XIII, p. 104 ; 1857-1858¹."

1. Ibid., p. 396.

Bien que ce texte ait été écrit avant les découvertes spectroscopiques de Hoppe, les mérites de ce savant dépassaient déjà largement l'application médico-légale des connaissances sur la physiopathologie de l'intoxication oxycarbonée. Nous verrons que, dans une seconde phase de cette histoire, Bernard donnera acte à Hoppe de sa priorité dans l'analyse spectrale de l'oxyhémoglobine. Malheureusement, la phrase imprudente que nous venons de citer froissa tellement le physiologiste allemand que, dès lors, un certain nationalisme aidant, il jugera d'une manière injuste l'oeuvre de Bernard.

Dans le mémoire présenté à l'Académie des Sciences, Claude Bernard explique comment il est arrivé à utiliser l'oxyde de carbone pour mesurer la quantité d'oxygène dans le sang :

"C'est cette singulière propriété toxique de l'oxyde de carbone, dont je crois avoir le premier reconnu le mécanisme, qui m'a conduit tout naturellement à employer ce gaz pour déplacer l'oxygène du sang. Ce moyen offre sur les anciens procédés l'avantage d'être très rapide et plus rigoureux, parce que, par l'action toxique même que l'oxyde de carbone a fait éprouver au sang, se trouvent éliminées les causes de disparition de l'oxygène pendant la durée de l'opération.

Depuis deux ans j'ai employé ce procédé pour un grand nombre de recherches et l'hiver dernier, au Collège de France, dans mon cours qui a eu pour sujet principal l'étude du sang, j'ai développé publiquement les avantages de ce moyen d'analyse, en l'appuyant par des expériences nombreuses, qui ont été exécutées par M. Leconte, et qui étaient instituées pour la détermination de la quantité relative d'oxygène dans les sangs des différents organes du corps.

Voici en quelques mots comment j'opère. J'aspire le sang des vaisseaux au moyen d'une seringue graduée, et je le fais passer rapidement, à l'aide d'une canule en fer recourbée, dans un tube de verre gradué placé sur le mercure et contenant préalablement le gaz oxyde de carbone. J'obtiens ainsi le sang à l'abri du contact avec l'air. Aussitôt que le sang est introduit, j'agite fortement, de manière à opérer le mélange et à empêcher la coagulation. Je maintiens le contact de l'oxyde de car-

bone et du sang pendant une heure ou deux à une température de 30 à 40 degrés, et en ayant soin d'agiter le sang, pendant ce temps, à deux ou trois reprises différentes. Le volume total du gaz ne change pas ordinairement, parce que l'oxyde de carbone déplace l'oxygène volume à volume. Sous l'influence de l'oxyde de carbone, on voit tous les sangs prendre une même teinte vermeille persistante, que j'ai signalée depuis bien longtemps comme caractérisant l'action de l'oxyde de carbone, aussi bien dans le sang des vaisseaux chez l'animal vivant que sur le sang traité en dehors du corps.

J'emploie habituellement pour chaque expérience 25 centimètres cubes d'oxyde de carbone pour 15 centimètres cubes de sang. Avec cette quantité de gaz tout l'oxygène du sang peut être déplacé : on peut en acquiescir la preuve en faisant une nouvelle addition d'oxyde de carbone, et dans ce second lavage on ne trouve plus d'oxygène d'une manière sensible.

Pour l'analyse du mélange gazeux dans lequel se trouve l'oxygène déplacé, on s'est servi des procédés habituellement en usage : l'acide carbonique a été dosé par la potasse, l'oxygène par l'acide pyrogallique, et le dosage de l'oxyde de carbone, quand on y a eu recours, a été fait au moyen de sa transformation en acide carbonique par l'étincelle électrique¹."

L'affirmation que "l'oxyde de carbone déplace l'oxygène volume à volume" représente la clé de voûte du procédé analytique de Bernard. Quand a-t-il fait cette découverte ? Dans une note en bas de page, il donne l'indication suivante :

"J'ai déjà signalé ce déplacement volume à volume de l'oxygène par l'oxyde de carbone (cours de 1856), page 184. Mais depuis j'ai vu, quand il y a beaucoup d'acide carbonique, qu'il y a une augmentation du volume total du gaz²."

1. Ibid., p. 395-396.

2. Ibid., p. 396. - Plus tard, Bernard fera reculer encore d'un an la date de sa découverte : l'expérience décisive aurait été faite en 1855 et publiée à l'occasion du cours de 1856. - "J'avais - écrit Bernard vingt ans plus tard - déjà constaté en 1855 que ce déplacement se fait volume à volume, c'est-à-dire que la quantité d'oxygène apparue est égale en volume à la quantité d'oxyde de carbone disparue" (BERNARD, Leçons sur les anesthésiques, 1875, p. 409).

Reportons-nous à la page 184 des Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Bernard y rappelle une expérience antérieure où "l'exhalation d'oxygène avait masqué l'absorption d'oxyde de carbone". Un examen détaillé de cette expérience montre que les données numériques ne correspondent pas tout à fait à un "déplacement volume à volume" et qu'il y a une interférence de l'absorption d'une importante quantité de gaz carbonique. La manière dont Bernard présente et commente les résultats de cette expérience, ainsi que ceux des expériences analogues, suggère l'ignorance plutôt que la connaissance de la règle d'un "déplacement volume à volume". Les notes manuscrites antérieures à 1858 confirment nettement cette impression.

Dans la seconde partie de son mémoire du 6 septembre 1858, Claude Bernard relate les résultats numériques obtenus en remplaçant l'oxygène du sang par l'oxyde de carbone. Le sang veineux rouge pris dans la veine rénale d'un chien vigoureux contenait 17,26 volumes d'oxygène, tandis que le sang artériel pris dans l'artère rénale du même chien en contenait 19,46 et le sang veineux noir de la veine cave seulement 6,40 (ces nombres représentent les valeurs calculées pour 100 volumes du sang). Par son contenu en oxygène, le sang veineux du rein ressemble donc au sang artériel.

"Dans les muscles - écrit Bernard - le sang veineux sort d'autant plus noir et d'autant plus désoxydé, que l'organe a fonctionné et s'est contracté plus énergiquement ; dans les glandes, le sang sort d'autant plus rouge et d'autant moins oxydé, que l'organe a fonctionné, c'est-à-dire a sécrété avec plus d'intensité." Réfléchissant sur ce phénomène, l'illustre physiologiste est de plus en plus enclin à croire "que ces recherches conduiront à faire interpréter autrement ce qu'on appelle état de repos et état fonctionnel des glandes, et à nous faire distinguer là un état d'activité chimique, et un autre état d'activité purement mécanique¹."

1. Ibid., p. 399.

La note en bas de page sur laquelle s'achève le mémoire de Bernard mérite notre attention :

"Je ne veux pas examiner - déclare-t-il-la question de quantité d'acide carbonique produit. Seulement je dirai qu'avec l'oxyde de carbone je n'ai jamais trouvé une quantité d'acide carbonique qui répondit à la quantité d'oxygène disparu. Ce qui indiquerait que peut-être dans le sang il y a quelque chose d'intermédiaire entre l'oxygène et l'acide carbonique¹."

A l'origine de cette hypothèse, à la fois hardie et fausse, se trouvent deux idées bernardiennes d'une très grande valeur heuristique : 1° chaque processus métabolique se réalise en passant par des phases intermédiaires, et 2° les parties liquides de l'organisme (son "milieu intérieur", notamment le sang) sont le siège des principales transformations chimiques. Nous entrons ici dans des considérations qui seront mieux à leur place ailleurs, dans un chapitre sur l'histoire des recherches concernant l'origine de la chaleur animale et le lieu de la calorification.

Revenons maintenant un peu en arrière. Déjà en janvier et février 1858, Claude Bernard avait abordé le problème de la coloration du sang et de la détermination quantitative de l'oxygène contenu dans les divers échantillons du sang. Cela s'était passé dans le cadre d'un cours sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Nous avons remarqué déjà à ce propos que le texte de ce cours n'est pas connu sous sa forme originale, c'est-à-dire tel qu'il a été oralement présenté aux auditeurs du Collège de France, mais dans une version retouchée, reflétant la pensée et les connaissances de Bernard en novembre 1858.

Dans sa onzième leçon datée du 27 janvier 1858, Bernard développe ses idées sur la couleur du sang, et en particulier sur la distinction entre le sang rouge et le sang noir. A quelques détails près, ce récit contient les mêmes informa-

Ibid., p. 399. - Voir à ce propos une remarque analogue dans le Cahier rouge (BERNARD, Cahier de notes 1850-1860, éd. GRMEK, 1965, p.110).

tions et les mêmes jugements que le cours antérieur sur le sang, publié par le docteur Atlee aux Etats-Unis. Nous apprenons que c'est en 1845 que Bernard s'est rendu pour la première fois témoin d'un phénomène curieux : la couleur rutilante du sang des veines rénales¹. Pendant des années il avait réfléchi aux circonstances particulières de ce fait et, le 25 janvier 1858, il présenta à l'Académie des Sciences une communication fondamentale "sur les variations de couleur dans le sang veineux des organes glandulaires suivant leur état de fonction ou de repos". Nous avons vu que la couleur rouge du sang veineux provenant du rein constitue le problème central du mémoire bernardien du 6 septembre et que ce problème se trouve lié, par un biais méthodologique, à des considérations sur l'intoxication oxycarbonée.

Dans un cahier bernardien, on trouve, sous la date du 17 février 1858, la note suivante :

"La couleur du sang. Sur un lapin curaré (!) on entretient la respiration artificielle d'abord avec de l'hydrogène - le sang reste noir. On l'entretient avec de l'air - le sang devient rouge. On constate très manifestement que le sang de la veine rénale devient rouge, mais seulement après que l'artère rénale est elle-même devenue rouge²..."

Cette note est rédigée par un collaborateur de Claude Bernard, mais sur la marge se trouve une remarque, au crayon rouge, qui est certainement de la main du maître lui-même :

"Entretenir la respiration avec CO et divers gaz, et voir si les nerfs conservent leur propriété."

Ce projet d'expérience était-il en rapport avec les publications de Tourdes sur l'oxyde de carbone comme anesthésique ? Bernard voulait-il entreprendre, à cette époque déjà, une étude systématique des gaz abolissant la sensibilité ? Le fait est qu'il ne donna aucune suite à sa propo-

1. BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques ... (1859), I, p. 259.

2. Ms. 8h, p. 36. - Cette expérience est décrite avec plus de détails dans BERNARD, Op. cit., I, p. 309-310.

sition et qu'il engagea son laboratoire dans d'autres voies de recherches; en particulier dans celle d'analyse quantitative des gaz du sang et dans celle d'étude de l'activité vaso-motrice de certains nerfs.

Dans la douzième leçon de son cours, Bernard insiste sur l'influence qu'exerce le système nerveux sur la coloration du sang ; dans la treizième leçon, il continue "l'examen comparatif des sangs artériel et veineux, question fondamentale en physiologie et médecine", définit la vénosité comme l'accroissement de la capacité d'absorber l'oxygène et illustre par plusieurs expériences les relations entre les actes nerveux et les processus chimiques dans les muscles et dans le sang. Plusieurs leçons sont consacrées aux conditions dans lesquelles l'activité des muscles et des glandes transforme le sang artériel en sang veineux ainsi qu'au phénomène contraire qui s'accomplit dans le poumon.

Pour un lecteur du XX^e siècle, les conclusions de Bernard sont assez surprenantes :

"Dans le poumon il y avait abandon d'acide carbonique et absorption d'oxygène ; on admet qu'au contact des éléments anatomiques des organes, le contraire a lieu, et que ceux-ci prennent au sang son oxygène et lui abandonnent de l'acide carbonique. Je ne crois pas que cette opinion soit exacte ; il me paraît impossible que le sang abandonne son oxygène pour prendre par simple échange de l'acide carbonique¹."

Ainsi donc, pour Bernard à cette période de sa vie scientifique, le sang, ce précieux milieu intérieur, ne se présente guère comme un vulgaire transporteur mécanique des gaz mais apparaît comme le siège de transformations chimiques fondamentales de la respiration.

L'hématose qui se produit dans le poumon est un simple échange de gaz ; c'est pourquoi - dit Bernard - on peut l'imiter in vitro. Par contre, on ne peut pas, d'après notre auteur, "reproduire artificiellement l'échange gazeux que la théorie suppose se faire dans le système capillaire général entre l'acide carbonique et l'oxygène par son agita-

1. BERNARD, Op. cit., I, p. 335-336.

tion avec l'air dans un tube". En outre, Bernard est vraiment obnubilé par son ancienne expérience de l'injection d'une solution d'acide pyrogallique dans le système circulatoire. De l'impossibilité d'enlever l'oxygène des globules rouges par l'acide pyrogallique Bernard tire la conclusion "que dans le sang l'oxygène n'est pas libre, qu'il ne se trouve pas à l'état de simple dissolution, mais enfermé dans une sorte de combinaison¹". Au fond, cette conclusion est juste, mais pour Bernard elle implique une vue erronée : "enfermé" signifie "ne pouvant pas sortir", donc l'oxygène ne sort pas dans les tissus. Prisonnier "dans une sorte de combinaison", l'oxygène doit obligatoirement agir dans le sang même et s'y transformer en gaz carbonique.

"Il est infiniment probable - écrit Bernard - que l'acide carbonique du sang veineux résulte d'une oxydation qui s'est effectuée dans le globule sanguin lui-même. Lorsque le sang traverse les capillaires, il y aurait entre lui et les tissus non échange de gaz mais peut-être échange de liquides²".

Si nous admettions le point de vue de Bernard, il est certain que toutes les mesures des gaz du sang effectuées par Magnus et autres coryphées de l'école allemande deviennent suspectes. Voici pourquoi : si l'oxygène se transforme en gaz carbonique dans le sang lui-même, l'analyse de ces deux gaz doit être faite presque instantanément après le prélèvement de l'échantillon et, par ailleurs, il faut être sûr que le procédé d'extraction des gaz (pompe à vide, ébullition, etc.), ne favorise pas la transformation de l'oxygène. D'après Bernard, "le sang use constamment son oxygène et le transforme en acide carbonique".

C'est seulement à la lumière de ces considérations théoriques que nous pouvons saisir tout l'intérêt qu'avait pour Bernard sa nouvelle méthode de détermination quantitative d'oxygène par le traitement du sang avec l'oxyde de carbone. Ce gaz fait quelque chose de plus que

1. Ibid., p. 337.

2. Ibid., p. 342.

le simple déplacement de l'oxygène du sang : il immobilise chimiquement le globule rouge et arrête la dépense de l'oxygène et la création de l'acide carbonique !

Quand Bernard a-t-il inventé le procédé analytique décrit dans son mémoire à l'Académie du 6 septembre ?

Dans sa leçon du 3 mars 1858, après avoir brièvement rappelé les difficultés qui sont inhérentes à tous les anciens procédés d'analyse des gaz du sang, Claude Bernard déclare :

"En présence de ces difficultés, je me suis demandé s'il n'était aucun moyen qui permit de retirer du sang les gaz qu'il renferme, et surtout l'oxygène. J'avais d'abord songé à l'ébullition ; mais vous avez vu qu'outre les difficultés qu'a offertes ce procédé, on ne peut juger de ce qu'on produira, et on ne sait si on ne se trouvera pas en présence de gaz produits pendant l'épreuve. J'ai pensé à un autre procédé : une expérience faite hier m'a donné des résultats qui m'en font bien augurer¹."

Cette expérience "faite hier", c'est-à-dire le 2 mars 1868, nous en avons trouvé le compte rendu dans un carnet de laboratoire du Collège de France. Voici ce texte :

"Le 2 mars. Sur un chien en digestion, affaibli, ayant subi la veille une opération (section du facial), on fait une incision dans le flanc droit et on pose une ligature sur le tronc de la veine cave. Le sang rénal est rouge². On retire également du sang de la veine porte et du sang artériel de l'aorte. L'animal affaibli meurt sur ces entrefaites.

Les différents sangs recueillis à l'abri du contact de l'air sont portés sur le mercure et mis en contact avec des quantités égales d'oxyde de carbone purifié par la potasse.

1. Ibid., p. 365.

2. Bien entendu, il s'agit du sang sortant du rein, donc du sang veineux qui, en principe, n'aurait pas dû être rutilant. Là est précisément le problème que Bernard veut résoudre.

Après 24 heures, le sang rénal est très rutilant, les sangs veineux et artériel sont d'un rouge bien moins éclatant. Cependant, le dernier présente des zones où la couleur est très rutilante et identique à celle du sang rénal. Au moment où on l'a mis sur le mercure, ce sang artériel commençait à se coaguler.

1° Le sang rénal : 16 cc. avec 25,55 d'oxyde de carbone. Gaz analysé 124, après KO 124, après pg. 116¹. En centièmes : CO₂ nul, oxygène 7,25.

2° Sang de la veine porte : 16 cc. de sang avec 25,5 de CO. Gaz analysé 149, après KO 146, après pg. 142. En centièmes : CO₂ 2,05, oxygène 2,73².

3° Sang artériel : 16 cc. avec 25,5 de CO. Gaz analysé 123, après KO 123, après pg. 116. En centièmes : CO₂ nul, oxygène 6,50³."

Les résultats de cette expérience sont très importants pour Bernard, car - si le procédé de mesure est correct - ils prouvent "que le sang de la veine rénale se rapproche, quant à l'oxygène, du sang artériel, et qu'il diffère essentiellement du sang veineux de la veine porte⁴". Cette constatation sera le noyau du mémoire de septembre.

Pourtant, il y avait quelque chose de gênant dans l'expérience que nous venons de citer : la quantité d'oxygène dans le sang artériel était trop faible, manifestement inférieure aux valeurs obtenues par Magnus. Or, si l'erreur des mesures anciennes consistait dans le fait de n'avoir pas tenu compte d'une transformation de l'oxygène en acide carbonique, survenue dans le sang entre son extraction de l'organisme et le début de l'analyse, les quantités d'oxygène constatées par des mesures nouvelles devaient être supérieures aux valeurs trouvées autrefois.

Une seconde expérience, faite dans son laboratoire le même jour (c'est-à-dire le 2 mars 1858), rassura Claude Bernard. Examiné par sa

1. Ces chiffres représentent des "parties" qui correspondent à des dixièmes de centimètre cube. KO = potasse ; pg. = acide pyrogallique.

2. En publiant cette expérience, Bernard donne des valeurs corrigées : acide carbonique 2,01 ; oxygène 2,68.

3. Ms. 8h, p. 48. L'écriture n'est pas de Bernard mais de Leconte. Les résultats de cette expérience sont publiés dans BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques ... (1859), I, p. 381-384.

4. BERNARD, Op. cit., p. 383.

méthode de déplacement des gaz à l'aide d'oxyde de carbone, le sang artériel pris dans la carotide d'un chien africain en digestion exhala, après un quart d'heure de contact avec l'oxyde de carbone, exactement 12,74 centièmes d'oxygène, et, après vingt-quatre heures de contact, une quantité encore plus importante, à savoir 16,66 centièmes. Le sang veineux de la jugulaire de ce même chien exhala respectivement 6,50 et 9,30 centimètres cubes d'oxygène pour 100 centimètres cubes de sang analysé¹.

Dans la version imprimée de sa leçon du 3 mars 1858, Bernard cite d'emblée des valeurs encore plus élevées : "Nous avons trouvé -écrit-il - que 100 centimètres cubes de sang veineux ont abandonné 8,42 cc. d'oxygène ; 100 centimètres cubes de sang artériel ont abandonné 18,28 cc. d'oxygène. Ces quantités d'oxygène abandonnées par le sang sont plus fortes que celles obtenues par Magnus. Il est probable que, dans les expériences de ce physicien, il y avait eu, après la mort, destruction d'oxygène et formation d'acide carbonique²."

Il est étonnant de trouver une telle affirmation dans des pages qui portent en tête la date du 3 mars 1858, car il s'agit des résultats obtenus par Claude Bernard presque un mois plus tard. Du reste, Bernard ne cacha pas que le texte de cette dix-huitième leçon fut refait après sa présentation orale qui eut lieu début mars : sans se soucier de la contradiction, il cite dans cette leçon des expériences du 20 mars, du 6 avril et même du 15 avril 1858, en indiquant toujours bien la date exacte³.

Le raisonnement expérimental de Claude Bernard, tel qu'il est exposé dans les leçons qui portent les dates des 3 et 5 mars 1858, nous paraît parfaitement anachronique. Notons en outre que les résultats des expériences postérieures y sont présentés comme les points de départ d'une expérimentation antérieure. Un bel ordre logique est établi mais aux

1. Ms. 8h, p. 49-50. Voir également BERNARD, Op. cit., p. 390.

2. BERNARD, Op. cit., p. 367.

3. Voir par exemple les pages 367, 384 et 393 de l'ouvrage cité.

dépens de l'ordre chronologique. Il faut donc reprendre ce récit d'une manière plus conforme à la réalité des événements.

Un cahier de laboratoire portant sur le dos la lettre H comporte le compte rendu d'une série d'expériences sur les gaz du sang faites par Claude Bernard et son préparateur Charles Leconte entre le 22 février et le 28 avril 1858. La toute première expérience de cette série donna des valeurs énormes pour la quantité d'oxygène déplacé par l'oxyde de carbone (25,45 % dans le sang artériel et 15,92 % dans le sang veineux). Bernard ne croyait pas encore avoir découvert une méthode analytique valable. Plus tard, il expliqua les résultats de cette expérience par le fait d'avoir utilisé non pas l'oxyde de carbone pur mais un mélange de ce gaz avec l'acide carbonique¹.

C'est le 2 mars que Leconte fit les premières mesures à peu près correctes. Nous les avons mentionnées ci-dessus.

Sous la date du 16 mars, on trouve dans le cahier de laboratoire de Bernard le compte rendu d'une expérience où, pour la première fois, la technique de la nouvelle méthode est tout à fait mise au point. L'expérience montra que l'ajout de l'acide carbonique, précédant le lavage par l'oxyde de carbone, augmente la quantité d'oxygène libéré².

Devenu confiant en sa méthode d'analyse des gaz du sang, Bernard l'utilisa pour étudier certains aspects d'un problème qui, à cette époque, lui tenait particulièrement à coeur : l'activité nerveuse exerce-t-elle une influence sur les processus chimiques dans le sang et notamment sur la dépense de l'oxygène ? Rappelons que Bernard était juste en train de faire les expériences décisives sur l'existence des nerfs vaso-dilatateurs. Le 18 mars 1858, en présence de Michelet et de Rancheval, et avec l'aide de Jules-Antoine Moilin³, une expérience assez compli-

1. Ms. 8h, p. 44. Voir également BERNARD, *Op. cit.*, p. 386.

2. Ms. 8h, p. 62-63, *Op. cit.*, p. 370-372.

3. Plus connu sous le petit nom de "Tony", Moilin fut un certain temps préparateur de Bernard. Cette même année 1858, il publia sa thèse sur la pression du sang. Plus tard, il délaissa la science pour la politique. Socialiste convaincu, Tony participa à la révolte de la Commune de Paris et fut fusillé en mai 1871.

quée fut tentée, au Jardin des Plantes, sur une jument noire. Le sang fut prélevé en divers endroits de son corps (en particulier dans la veine jugulaire), à trois reprises : au début de l'expérience (c'est-à-dire sur l'animal intact), après la section du sympathique et après la galvanisation de structures nerveuses déterminées. A l'aide de l'oxyde de carbone, on mesura la quantité d'oxygène et d'acide carbonique dans ces échantillons de sang. Les résultats s'accordèrent avec les prévisions théoriques basées sur l'hypothèse d'un double contrôle vaso-moteur des circulations locales¹.

Le 20 mars 1858, Bernard prouva, par une expérience comparative (exposition du sang in vitro à des gaz différents : azote, hydrogène, oxyde de carbone et acide carbonique), que seul l'oxyde de carbone possède la propriété de dégager l'oxygène du sang (l'agitation du sang artériel avec l'hydrogène resta sans effet !), que ce dégagement se fait très rapidement ("une heure paraît suffire à son accomplissement") et que l'oxyde de carbone dégage très peu d'acide carbonique et cela seulement quand on prolonge le contact². Le 25 mars, une autre expérience montra qu'un seul lavage d'oxyde de carbone suffit pour "dégager presque tout l'oxygène"³.

Dans le texte imprimé, Bernard déclare que, "pour vérifier l'exactitude du procédé analytique des gaz du sang par l'oxyde de carbone, on a divisé en deux parties du sang provenant d'une même source, et à une de ces parties on a ajouté de l'oxygène afin de savoir si l'on trouverait la quantité d'oxygène ajoutée. Plusieurs expériences ont été faites à ce point de vue, et on n'a pas trouvé toute la quantité d'oxygène ajoutée, mais toujours une quantité moindre"⁴.

Constatation ennuyeuse. Bernard préféra ne pas rendre publics les détails de ces expériences de contrôle, car les résultats étaient vrai-

1. Ms. 8h, p. 65-72.

2. Ms. 8h, p. 76-80. Op. cit., p. 637-370.

3. Ms. 8h, p. 81-83. Op. cit., p. 372-374.

4. BERNARD, Op. cit., p. 374.

ment gênants et pouvaient jeter le discrédit sur sa méthode. Voici une note jusqu'à présent inédite :

"Oxygène du sang artériel. Le 26 mars (1858). Sur un petit chien jaune en digestion on prend à l'abri du contact de l'air du sang artériel de la carotide et on l'introduit dans 2 tubes.

Le premier tube contient 15 cc. du sang et 20 cc. d'oxyde de carbone. Il est agité et laissé 2 heures.

Le second tube contenait 2,2 cc. d'oxygène ; on y ajoute 15 cc. de sang artériel et on agite quelques minutes jusqu'à ce que le gaz ait été sensiblement absorbé complètement. Alors on ajoute dans ce second tube 20 cc. environ d'oxyde de carbone.

On laisse les deux tubes 2 heures à une température de 12° environ. On retire les gaz avec la seringue lavée d'air pour les deux tubes.

Premier tube. Gaz analysé 112. Après KO 111 ; CO_2 0,89. Après pg. 97 ; Ox. 10,70 (oxygène après correction de la seringue). Gaz contenu dans le tube $31,4 - 15 = 16,4$.

15 cc. de ce sang ont donné 1,75 d'oxygène.

Second tube. Gaz analysé 130. Après KO 130 ; CO_2 nul. Après pg. 114 ; Ox. 10,76 (oxygène après correction de la seringue). Gaz contenu dans le tube $34 - 15 = 19$.

15 cc. de ce gaz ont donné 2,04 d'oxygène. D'où on conclut que l'oxyde de carbone n'a pu retirer que $1/8$ de l'oxygène qu'on y avait ajouté artificiellement. Les $7/8$ restant ne sont pas fournis par l'expérience¹."

Heureusement, une expérience analogue, faite le 15 avril, montra à Bernard qu'il est possible de retirer du sang environ $2/3$ et non pas seulement $1/8$ de l'oxygène ajouté artificiellement. Persuadé de la valeur de sa méthode, Bernard s'imagina qu'une erreur avait pu se glisser dans ses calculs : la supposition que le volume total des gaz ne change pas au cours de l'expérience pouvait ne pas être valable pour ce

1. Ms. 8h, p. 86-87.

cas spécial¹. Quoi qu'il en soit, le résultat de l'expérience du 26 mars fut difficilement explicable et il fut donc tacitement rejeté.

Bernard chercha à améliorer sa méthode. Il ajouta dans le sang, en même temps que l'oxyde de carbone, différents sels, notamment le carbonate de soude. Les résultats en furent franchement décourageants².

L'expérimentation systématique pendant le mois d'avril 1858 avait appris à Bernard qu'il ne faut ajouter aucun sel au sang, qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser plus de 25 cm³ d'oxyde de carbone pur pour 15 cm³ de sang, qu'il faut empêcher la coagulation par une agitation du sang au moment même où on le mélange avec l'oxyde de carbone, qu'il convient de placer le sang dans une étuve à 40°C, etc.³ Aux trois expériences faites avec de telles précautions, Bernard attribua, dans ses notes manuscrites, le qualificatif de "définitives"⁴.

La conclusion générale que Bernard tira de cette série d'analyses est la suivante : la couleur du sang dépend non pas de la quantité d'oxygène qu'il contient mais de la quantité d'acide carbonique. Le sang paraît d'autant plus noir qu'il renferme plus d'acide carbonique ; encore que, écrit Bernard, il faille considérer non pas la quantité absolue d'acide carbonique mais sa proportion relativement à l'oxygène. En outre, il y a des gaz et des sels qui peuvent rougir ou noircir le sang sans qu'on puisse rattacher ces effets à la présence ou à l'absence de gaz carbonique⁵.

Le progrès qui sépare les leçons de 1856 sur les effets des substances toxiques du mémoire présenté à l'Académie des Sciences en septembre 1858 peut se résumer ainsi : 1° l'abandon de l'idée que la rutilance du sang provient obligatoirement de la richesse en oxygène ; 2° l'acceptation de la notion d'affinité chimique de CO et de O₂ pour une substance

1. Ms. 8h, p. 108-111. Op. cit., p. 384-386.

2. Par exemple les expériences du 30 mars et du 3 avril 1858. Voir Ms. 8h, p. 91-95, 98-99 et 101-102. Op. cit., p. 375-378.

3. Ms. 8h, p. 95-105, etc. Op. cit., p. 388-390 et 393-395.

4. Voir Ms. 8h, p. 100, 103 et 117.

5. BERNARD, Op. cit., p. 396-397.

déterminée qui se trouve dans les globules rouges ; 3° l'énoncé clair de la règle du déplacement, "volume à volume", d'un de ces deux gaz par l'autre et, enfin, 4° l'utilisation pratique de cette règle pour la mesure de l'oxygène normalement contenu dans le sang.

L'originalité de ces dernières démarches de Claude Bernard est hors de doute. Cependant, bien qu'étant originales et ressenties par Bernard comme très personnelles, ces recherches n'étaient guère inattendues. Elles s'inscrivaient dans un développement en quelque sorte inéluctable de la pensée scientifique. Exactement en même temps, des recherches très semblables furent conduites dans les laboratoires au-delà du Rhin.

Thèse de Lothar Meyer

Au printemps 1858, Lothar Meyer (1830-1895), travaillant chez le professeur Werther à Königsberg, expérimenta avec l'oxyde de carbone, découvrit la règle du déplacement "volume à volume" et, cette même année, publia les résultats de ses recherches sous forme d'une thèse latine présentée à l'Université de Breslau pour obtenir le titre de docteur en philosophie¹. Une version assez modifiée de cette thèse sera publiée en langue allemande dans le courant de l'année suivante².

Dans ses publications, Meyer ne souffle mot de Bernard. Il devait connaître - d'une manière directe ou indirecte - les Leçons de ce dernier, mais son travail précède la publication, en septembre 1858, du mémoire bernardien³. Dans sa thèse en langue latine, Meyer cite le Dr Wolff et Hoppe comme ayant découvert la couleur rouge du sang "infecté"⁴ par l'oxyde de carbone et comme ayant démontré que cette couleur rutilante résiste à l'action du gaz carbonique, de la putréfaction et du vide. Meyer s'étonne que Hoppe n'ait pas songé à déterminer par la méthode

1. MEYER, De sanguine oxydo carbonico infecto (1858).

2. MEYER, "Ueber die Einwirkung des Kohlenoxydgases auf das Blut" (1859).

3. La défense de la thèse de Lothar Meyer eut lieu le 5 juillet 1858. Voir K. PRETZSCH, Verzeichnis der Breslauer Universitätsschriften 1811-1885, Breslau, 1905, p. 197, n° 2025. Il est intéressant de constater que Claude Bernard fit des recherches à propos de cette date et qu'il la nota dans ses papiers scientifiques (Ms. 27a, f. 37).

4. Meyer insiste sur ce terme qui nous paraît aujourd'hui bien impropre.

expérimentale si le CO affecte le sang de manière à empêcher l'absorption de l'oxygène, si ce gaz toxique chasse l'oxygène du sang et si sa rétention se fait en accord avec la loi de Henry, c'est-à-dire si elle dépend ou non de la pression. Voilà les problèmes que Meyer se propose de traiter à l'aide du procédé qui lui a déjà servi pour l'étude de l'oxygène dans le sang. Dans la version allemande, beaucoup plus lue et répandue, Meyer cite les deux articles de Hoppe d'une façon bien différente, incomplète et injuste, en faisant croire à tout lecteur non particulièrement averti qu'il est, lui Meyer, le premier à avoir expérimenté in vitro avec le sang oxycarboné et à avoir expliqué le mécanisme intime de cette intoxication. Cela dit, et enlevant à Meyer son rêve de priorité, il nous faut reconnaître la précision remarquable de ses expériences et la rigueur de ses conclusions.

Tout d'abord Meyer exposa in vitro, dans un récipient sur le mercure, un échantillon du sang veineux défibriné d'un boeuf à l'oxyde de carbone pur et mit un autre échantillon du même sang en présence d'oxygène. Après avoir mesuré la quantité de gaz absorbés, il exposa le sang oxygéné à l'oxyde de carbone et détermina la composition chimique quantitative de l'air au-dessus de ce sang. Il répéta cette expérience en variant la pression des gaz. Les résultats numériques montrèrent que : 1° les quantités d'oxyde de carbone, d'oxygène et de mélange de ces deux gaz, absorbées par le même sang, sont égales entre elles, dans les limites, bien entendu, de l'erreur expérimentale, et 2° ces quantités ne dépendent pas de la pression en accord avec la loi de la solubilité physique des gaz.

Voici les premières conclusions de Meyer :

"Il ressort de ces observations que la quantité d'oxyde de carbone retenue par le sang est indépendante de la pression d'une façon semblable à celle que j'ai montrée ailleurs pour l'oxygène. Donc l'oxyde de carbone est, lui aussi, retenu dans le sang par des forces dites

chimiques¹". Il ressort également "que le même sang agité avec de l'oxyde de carbone ou avec de l'oxygène happe les volumes égaux de ces gaz²". "Les quantités d'oxygène et d'oxyde de carbone retenues par le sang se trouvent donc en rapport atomique simple, ce qui rend vraisemblable que tous les deux soient maintenus par le même composant du sang. Celui-là pourrait se lier avec CO tout comme avec O₂³."

Ensuite, Meyer observa que le sang agité avec de l'oxyde de carbone exhale complètement l'oxygène qui s'y trouve en liaison chimique et que le volume du gaz ainsi chassé correspond avec exactitude au volume

1. "Aus diesen Beobachtungen ergibt sich dass die Menge des vom Blute aufgenommenen Kohlenoxydgases in ähnlicher Weise vom Drucke unabhängig ist, wie ich dieses a.a.O. vom Sauerstoff gezeigt habe. Es wird also auch das Kohlenoxyd durch sogenannte chemische Kräfte im Blute zurückgehalten." (MEYER, "Ueber die Einwirkung ...", 1859, p.86).- "Facere igitur non possumus quin oxydum quoque carbonii cum chymicis quae dicuntur viribus sanguine attrahi et retineri existimemus." (MEYER, De sanguine ..., p.5).

2. Es ergibt sich "dass ein und dasselbe Blut, mit Kohlenoxyd oder mit Sauerstoff geschüttelt, gleiche Volumina dieser Gase verschluckt." (Op. cit., p. 87). - "Tum vero apparet, id quod haud scio an notatu sit dignissimum, eandem fere et oxygenii et oxydi carbonici copiam aequalibus ejusdem sanguinis partibus hauriri. Quae quidem evenit levis differentia vix major est erroribus quibus observatio est obnoxia, et ab eo originem trahere videtur, quod omni ab aëre non nisi difficillime sanguis machina pneumatica liberatur." (Op. cit., p. 5).

3. "Es stehen demnach die vom Blute aufgenommenen Mengen Sauerstoff und Kohlenoxyd im einfachen Atomverhältnisse, wonach es wahrscheinlich wird, dass beide von einem und demselben Bestandtheile des Blutes aufgenommen werden. Dieser könnte sich also sowohl mit CO als mit O₂ verbinden." (Op. cit., p. 87). - "Oxygenium et oxydum carbonicum quum illa ipsa ratione sanguine excipiantur, quae stoechiometrica seu atomorum proportio vocatur, licet existimes eadem ex iis quae sanguinem constituunt substantia et oxygenium et oxydum carbonicum attrahi atque cum ea chymice uti dicere consuevimus, conjungi, ita ut certa quaedam hujus substantiae copia vel cum CO vel cum O₂ conjunctionem possit inire." (Op. cit., p.5-6).

d'oxyde de carbone qui est dépensé dans cette expérience¹.

D'après Meyer, "le sang contient donc une substance possédant la propriété notable de se lier directement aussi bien au CO qu'à l'O₂"². La liaison entre cette substance et l'oxyde de carbone paraît beaucoup plus forte que celle entre la substance en question et l'oxygène.

Ainsi s'explique facilement l'action néfaste de l'oxyde de carbone : " Chaque particule de ce gaz qui, dans les poumons. entre en contact avec le sang, expulse du sang un volume égal d'oxygène, jusqu'à ce que la quantité résiduelle ne suffise plus à maintenir la vie."³ Dans sa thèse latine, Meyer fit à ce propos une allusion aux recherches récentes de Hoppe, allusion qu'il élimina de la version allemande.

1. Selon la thèse de Meyer : " ... patet exhibitis ex observationibus quantum oxygenii chymicis viribus in sanguine retentum fuerit, totum expelli oxydo carbonico adjecto, et ita quidem ut hujus gasis tantum illius in locum succedat, quantum in statu aëriiformi idem quod oxygenium expulsum spatium occuparet, siquidem eidem utrumque pressioni eidemque temperaturae subjiceretur." (MEYER, Op. cit., p. 8).

2. "Es ist also im Blute eine Substanz enthalten, welche die merkwürdige Eigenschaft hat, sich sowohl mit CO als auch mit O₂ direkt zu verbinden." (Op. cit., p. 87). - Dans la thèse latine, cette idée se trouve seulement d'une manière implicite.

3. "Aus dem Mitgetheilten erklärt sich nun sehr einfach die tödtliche Wirkung des Kohlenoxydgases. Jedes in der Lunge mit dem Blute in Berührung kommende Theilchen dieses Gases treibt ein gleiches Volumen Sauerstoff aus dem Blute aus, bis die übrige Quantität nicht mehr hinreicht das Leben zu unterhalten." (Op. cit., p. 90).

4. "Quae quum probaverim, facillime intelligas, qua re oxydum carbonicum respiratum necem ferat animalibus. - Eo profecto quod, simul ac in pulmonibus sanguinem attingit, expellit oxygenium ejusque locum occupat. Quo facto quum desit, quo omnium maxime ad vivendum opus est, fieri non potest quin vita tollatur. Neque tamen suppetit vita, quamdiu oxygenii aliquantum in sanguine restat ; evadit contra, id quod Hoppe loco citato nuper demonstravit, antequam omne oxygenium oxydo carbonico est expulsum." (Op. cit., p. 8).

La question se posait alors : quelle est la substance à laquelle se lient l'oxygène et l'oxyde de carbone absorbés par le sang ? Meyer avait d'abord pensé à l'hématine, mais des expériences qu'il fit avec ce corps chimique lui montrèrent qu'une telle hypothèse n'est pas soutenable. Il considérait donc comme "extrêmement probable" ("plus quam verisimile videbitur") que la substance transportant les deux gaz dans le sang n'était rien d'autre que la "matière cristalline de Lehmann" (c'est-à-dire l'hémoglobine). Toutefois, d'après lui, les preuves décisives faisaient encore défaut¹.

Effectivement, il faudra attendre encore quatre ans pour avoir des preuves irréfutables sur le rôle de l'hémoglobine dans les échanges gazeux. Mais, avant d'aborder l'histoire de ces études sur les substances colorantes du sang, nous devons examiner encore quelques expériences faites par Claude Bernard en 1858 ; il y utilisa l'oxyde de carbone dans un but absolument original.

Quelques expériences marginales et éloge de la toxicologie

A la suite des expériences sur le déplacement de l'oxygène du sang par l'oxyde de carbone, Claude Bernard a "voulu vérifier si cette propriété de l'oxyde de carbone devait être étendue aux tissus, et si ce gaz pouvait leur enlever l'oxygène et arrêter ainsi leurs fonctions ". Une note du Cahier rouge nous apprend que ce genre d'expériences revêtait pour Bernard un intérêt théorique extraordinaire. L'expérimentation avec la respiration des tissus promettait d'aller au coeur de la dispute entre le vitalisme classique et le matérialisme² :

1. MEYER, De sanguine ... (1858), p. 12 ; MEYER, "Ueber die Einwirkung..." (1859), p. 93. - Dans les publications de Meyer il n'est nulle part question d'utiliser l'oxyde de carbone pour mesurer la quantité d'oxygène du sang. S'il a découvert, comme Bernard, la règle du déplacement "volume à volume", Meyer n'a pas songé à son exploitation pratique. En ce qui concerne la démonstration expérimentale du rôle des cristaux de Lehmann, Meyer ne l'a pas faite parce que "le temps lui a manqué", c'est-à-dire parce qu'il n'a pas voulu retarder la soutenance de sa thèse.

2. BERNARD, Cahier de notes 1850-1860, éd. GRMEK (1965), p.113-114.

"Injecter de l'oxyde de carbone dans une grenouille et voir si le muscle respirera encore, si la propriété musculaire persistera, pour voir si les propriétés vitales sont indépendantes des phénomènes chimiques et physiques, ou en sont la conséquence forcée.

Expérience avec une grenouille placée dans l'oxyde de carbone.

Le CO extraira-t-il de l'oxygène des muscles, des glandes, du cerveau, etc. ? Mettre germer des graines dans de l'oxyde de carbone. Y aura-t-il germination ? Se fera-t-il CO_2 ?

Faire germer dans de l'air des graines ; en même temps dans une autre cloche avec de l'air des graines pilées. Se produiront-ils les mêmes phénomènes chimiques dans les deux cas quoiqu'il n'y ait de germination (phénomène vital) que dans un cas ?

Toutes ces expériences pour résoudre cette question intéressante des rapports des phénomènes vitaux avec des phénomènes physico-chimiques qui les accompagnent."

Toutes les expériences envisagées dans cette note furent réalisées.

Le 8 avril 1858, Claude Bernard fit couper la moelle épinière d'un lapin dans la partie supérieure du dos, puis injecta de l'oxyde de carbone dans l'artère principale d'un membre postérieur ; ensuite, les deux membres furent séparés du tronc et placés dans des cloches remplies d'air et fermées par du mercure. Au bout de 24 h, l'analyse des gaz dans les cloches révéla que la cuisse normale et la cuisse injectée d'oxyde de carbone avaient dépensé pratiquement la même quantité d'oxygène et formé la même quantité d'acide carbonique. "Cette expérience prouve, - écrit Bernard - que l'oxyde de carbone n'a pas empêché les phénomènes d'oxydation de se passer dans le muscle.¹" Bernard étudia comparativement la respiration in vitro des muscles, du cerveau, du foie et des reins d'un lapin, montrant que la formation de l'acide carbonique est plus importante dans le foie et dans les reins que dans le cerveau et dans les muscles mais que, dans tous les cas, il y a un rapport simple

1. Ms. 8h, p. 106-107. Voir également BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques ... (1859), I, p. 402-403.

entre l'oxygène dépensé et l'acide carbonique formé¹.

Une série d'expériences avec des grenouilles écorchées vives et placées sous des cloches remplies de gaz différents confirma que l'oxyde de carbone n'arrête pas la respiration des tissus in vitro et ne nuit pas à l'irritabilité². Lors de ces expériences, Bernard se rendit compte d'une source d'erreurs dans ses mesures : le lavage de l'oxyde de carbone avec de l'eau (pour le priver d'acide carbonique) introduisait parfois de petites quantités d'oxygène.

Claude Bernard écrit que "des graines de cresson alénois n'ont pas germé dans un air contenant 1/6 d'oxyde de carbone. Dans un air contenant 1/6 d'acide carbonique, elles n'ont pas germé non plus³". Exposées ensuite à l'atmosphère normale, ces graines ont germé sans difficulté. Dans une autre série d'expériences, Bernard trouve que les graines de cresson alénois placées dans une atmosphère riche en oxyde de carbone (concentrations notables mais en dessous de 50 %) et contenant en même temps suffisamment d'oxygène commencent à germer mais pas pour longtemps. Bien vite, le développement embryonnaire de la plante s'arrête et ne reprend plus, même si les graines sont remises à l'air libre⁴. Par contre,

1. Expérience du 13 avril 1858. Voir Ms. 8h, p. 107-108, et BERNARD, Op. cit., p. 403-404.

2. Expériences des 15, 21 et 28 avril. Voir Ms. 8h, p. 111-115 et 122-123. Op. cit. p. 404-405.

3. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 200. Les premières expériences datent d'avril 1856.

4. Ces expériences ont été faites en avril 1858. Voir à ce propos Ms. 8h, p. 115-116. En 1888, un médecin et chimiste lyonnais, Georges Linossier (1857-1923), a répété les expériences de Claude Bernard. Les résultats ont été tout à fait différents. Linossier a exposé des graines de cresson alénois, de laitue et de millet à des atmosphères artificielles composées d'oxygène, d'azote et d'oxyde de carbone. Il a observé une germination parfaite dans des atmosphères renfermant jusqu'à 79 % d'oxyde de carbone. Toutefois, si la concentration de ce gaz dépassait 50 %, on pouvait constater un ralentissement de la germination. Selon Linossier, l'oxyde de carbone n'exercerait sur la germination des graines qu'une influence très faible. Comment expliquer alors l'action néfaste observée par Bernard ? La première idée serait d'invoquer la diminution de la pression partielle de l'oxygène, mais, dans les expériences de Bernard, celle-ci n'était que d'un sixième, ce qui n'entravait nullement le développement de la plante. Linossier incrimine l'impureté du gaz

la levure de bière qui a séjourné dans l'oxyde de carbone ne perd pas sa propriété de produire la fermentation alcoolique¹.

Une étape importante s'achève ainsi. Si l'expérimentation sur l'intoxication oxycarbonée et sur le rôle du sang dans la respiration s'est enlisée (à partir de 1859 et jusqu'en 1864, les notes de laboratoire et les publications de Bernard sont pratiquement muettes à ce propos), cette étape historique se termine néanmoins, sur le plan théorique, par une véritable apothéose de la toxicologie en général.

Dans ses leçons de pathologie expérimentale, professées au Collège de France pendant l'année universitaire 1859-1860, Claude Bernard a donné une dimension nouvelle à ses anciennes expériences toxicologiques². L'empoisonnement par l'oxyde de carbone, tout comme celui par la strychnine, par le curare, par l'arsenic et par l'acide prussique, lui sert de modèle pour développer une vision unitaire de la médecine, vision où la pathologie se trouve liée, ou plutôt identifiée, à la physiologie, la maladie à la santé, la toxicologie à la pharmacologie et le poison au médicament. Sur l'exemple de l'intoxication oxycarbonée, Bernard construit et illustre trois concepts fondamentaux de sa doctrine médicale : localisation de toute activité toxique, morbifique et médicamenteuse ; généralisation des lésions locales par le sang ou par le système nerveux ; unité du normal et du pathologique. Dans un discours prononcé aux funérailles de Bernard, au nom de l'Académie de Médecine, Armand Moreau

Suite de la note 4 de la p. 191.
utilisé par Bernard. Son oxyde de carbone contenait du gaz carbonique. Or, les recherches postérieures de P. Bert, Déhérain et Landrin ont démontré l'action d'arrêt très énergique de l'anhydride carbonique sur les graines en germination. Voir à ce propos LINOSSIER, "Influence de l'oxyde de carbone sur la germination" (1889).

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 200. Il est intéressant de noter que Claude Bernard observa correctement la différence entre l'oxyde de carbone et l'acide prussique, ce dernier arrêtant les fermentations.

2. Ces leçons ont été publiées d'abord en anglais, grâce aux notes prises par Benjamin Hall. Voir BERNARD, "Lectures on experimental pathology" (1860). Une traduction française de cette première édition vit le jour seulement douze ans plus tard : BERNARD, Leçons de Pathologie expérimentale (1872).

accorde une importance toute particulière aux idées de son maître que nous venons de citer. D'après Moreau, rien n'attachait Bernard davantage à la médecine clinique que son travail de toxicologue :

"L'union de la physiologie et de la médecine scientifique - dit Moreau - apparaît d'une manière éclatante dans ses recherches sur l'asphyxie par la vapeur de charbon. Claude Bernard montre, en effet, que l'oxyde de carbone se combinant avec l'hémoglobine détruit la faculté capitale du globule rouge, celle d'absorber l'oxygène ; tous les phénomènes qui se succèdent dérivent de l'action du gaz sur l'élément anatomique ; l'asphyxie est expliquée. L'analyse physiologique ne peut aller plus loin, et dans l'action des médicaments le problème scientifique consiste désormais à déterminer sur quel élément anatomique chaque médicament porte son action ... En rattachant ainsi les questions de thérapeutique de la manière la plus étroite à la physiologie générale, Claude Bernard a ouvert les voies à une théorie médicale nouvelle ...¹"

Setchenov à Vienne et à Paris

De 1859 à 1863, Claude Bernard n'expérimenta que très rarement avec l'oxyde de carbone. Il publia une expérience qu'il avait faite antérieurement pour savoir si ce gaz pouvait déplacer l'oxygène du sang d'un animal vivant. Au cours de cette expérience, l'oxyde de carbone était introduit à travers une sonde dans les poumons d'un lapin vivant ; l'animal était mort rapidement, et Bernard avait analysé l'air qu'il expirait. Aucune conclusion n'avait été possible².

Dans un carnet de laboratoire de Claude Bernard, nous avons trouvé une note du début de 1861 faisant état d'une expérience assez intéressante sur les relations entre le froid et l'intoxication oxycarbonée. Le sang d'un lapin tué par immersion dans l'eau froide fut placé dans

1. MOREAU, "Claude Bernard" (1881), p. 92.

2. BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques ... (1859), t. II, appendice, p. 466-468.

deux tubes entourés de glace fondante ; dans ces conditions, le sang fut mis en contact, pendant deux jours, avec de l'oxyde de carbone. Ce sang devint rouge mais n'exhala que 2,75 centièmes d'oxygène¹.

Au cours de l'automne 1862, un jeune savant de grande valeur, le physiologiste russe Ivan M. Setchenov (1829-1905), arriva à Paris pour - comme il le dit expressément dans ses Notes autobiographiques - "étudier et travailler sous la direction de Claude Bernard"². Cette visite est intéressante car Setchenov était alors informé mieux que personne sur les recherches allemandes concernant les gaz du sang.

Setchenov avait passé l'hiver 1856-1857 à Berlin où il avait suivi les cours de Magnus, de Johannes Müller et de Rose. Toutefois, son vrai maître à Berlin était le jeune biochimiste Felix Hoppe. Par un heureux hasard, Setchenov avait travaillé au laboratoire de Hoppe précisément à l'époque où ce dernier avait fait ses premières découvertes sur le mécanisme de l'intoxication oxycarbonée. Et c'est sous la direction de Hoppe que Setchenov avait entrepris ses propres recherches sur les échanges gazeux dans le sang des animaux intoxiqués par l'alcool. D'après les souvenirs du physiologiste russe, Hoppe était un maître particulièrement doux, bon et prodigue de conseils, ne cachant rien de son savoir³.

Après un séjour auprès de Funke à Leipzig, Setchenov avait trouvé, au printemps 1858, un accueil singulièrement chaleureux dans le laboratoire de Ludwig à Vienne. Juste à cette époque, l'illustre physiologiste Carl Ludwig (1816-1895) avait voulu procéder à un examen critique de la méthode utilisée par Lothar Meyer dans ses analyses des gaz du sang. De son côté, Setchenov avait voulu déterminer l'influence de l'alcool sur l'absorption de l'oxygène dans le sang, ce qui supposait, évidemment, des mesures exactes de ce gaz dans le sang soumis à des conditions diverses. Travaillant ensemble, Ludwig et Setchenov avaient constaté que les procé-

1. Ms. 8e, p. 18. Ce texte n'est pas de la main de Claude Bernard.

2. SETCHENOV, Avtobiografitcheskije zapiski, (1952) p. 177. Consulter également l'édition anglaise : SETCHENOV, Autobiographical Notes (1965). Pour la biographie de Setchenov, voir en particulier les ouvrages de KOSHOTOYANC et de YAROSHEVSKI.

3. SETCHENOV, Avtobiografitcheskije zapiski, p. 114-117.

dés de Meyer et de Fernet présentaient un grand défaut : pour libérer tous les gaz du sang, il ne suffisait pas de faire le vide une seule fois. En outre, dans les expériences de Meyer, les gaz restaient trop longtemps en présence du sang ; il devait en résulter une certaine consommation d'oxygène. Setchenov avait eu l'idée d'une pompe à mercure permettant l'emploi réitéré du vide. Ludwig en avait construit le prototype (1858), tout en laissant à Setchenov l'honneur et le soin de publier sa description et les résultats des premières analyses des gaz du sang faites à l'aide de cet "absorptiomètre"¹. Après le départ de Setchenov de Vienne, Ludwig continua les recherches sur la respiration du sang, et cela en travaillant toujours avec des physiologistes russes. En collaboration avec A. Schöffler de Moscou, il constata que le sang contient une quantité beaucoup plus importante du gaz carbonique que celle indiquée par les anciennes analyses (1860). Dans une série d'expériences, faites avec I.P. Sczelkow, Ludwig avait étudié la respiration musculaire et démontré que le muscle in situ dépense plus d'oxygène pendant le travail qu'à l'état de repos. Ces expériences, réalisées en 1862, avaient montré aussi que le rapport O_2/CO_2 n'est pas le même pendant le repos et pendant les contractions musculaires².

Setchenov avait quitté le laboratoire de Ludwig déjà en 1859. Après avoir visité Bunsen, Meyer et Helmholtz à Heidelberg, il s'était trouvé, en l'hiver 1859-1860, à Paris. Ses compagnons de voyage dans la capitale française étaient Mendeléev et Botkin. Ce dernier, médecin très instruit et clairvoyant, avait assisté à quelques leçons de Claude Bernard, non sans une certaine déception. Chose à peine croyable, Setchenov n'avait pas voulu se rendre au Collège de France. Il avait évité de rencontrer Claude Bernard. Dans ses Notes autobiographiques, le physiologiste russe raconte que, pour une fois, il avait préféré les amusements à la recherche scientifique. Mais l'explication ne peut toute être là. Setchenov avait bien trouvé le temps et l'application de l'esprit nécessaires

1. SETSCHENOW, "Beiträge zur Pneumatologie des Blutes" (1859). Cf. aussi Avtobiografitcheskie zapiski, p. 146-147.

2. SCZELKOW, "Zur Lehre vom Gasaustausch..." (1862). Pour les recherches de Ludwig sur les gaz du sang, voir en particulier SCHROER, Carl Ludwig (1967), p. 170-180.

pour suivre un cours médical, mais il avait choisi celui du chirurgien Malgaigne et non pas celui de Claude Bernard. Il se peut que la raison principale en ait été une sorte de gêne qu'éprouvait le jeune physiologiste russe à la pensée de se trouver face à face avec Bernard, car il avait, dans sa première publication scientifique, maladroitement attaqué le maître français¹.

En février 1860, Setchenov avait donc laissé Paris pour Pétersbourg sans avoir mené ses pas au laboratoire du Collège de France. Deux ans plus tard, il se trouvait de nouveau à Paris, ayant entre-temps obtenu la chaire de physiologie à la célèbre Académie médico-chirurgicale de son pays et ayant décidé, cette fois-ci, de consacrer la plus grande partie de son congé d'une année à travailler aux côtés de Claude Bernard.

Dans ses Notes autobiographiques, Setchenov fait un récit vivant et précieux de la vie du laboratoire de Claude Bernard². Ce laboratoire, dit-il, consistait en une petite pièce, dans laquelle oeuvrait le maître lui-même, et en un amphithéâtre adjacent. La première pièce était occupée surtout par une table de vivisection³ et par plusieurs armoires remplies d'ustensiles et d'instruments. Setchenov se vit attribuer comme place de travail la table dressée sur l'estrade de l'amphithéâtre et servant à la démonstration des expériences au cours des leçons⁴.

1. SETCHENOV, *Avtobiografitcheskije zapiski* (1952), p.159-161 et 136.

2. *Ibid.*, p. 177-183 ; trad. anglaise, p. 105-108.

3. Achetée par l'Armée des Etats-Unis, cette table se trouve actuellement à Washington. Cf. PURTLE, "Claude Bernard's operating table" (1960).

4. L'exiguïté, l'humidité et le mauvais éclairage du laboratoire de Claude Bernard étaient notoires. Pour Paul Bert, c'était "une tanière". Renan parle d'"une sorte de cave humide, malsaine". Pasteur et Berthelot exprimaient publiquement leurs regrets de voir un maître si prestigieux travailler dans des conditions si mauvaises. Bernard lui-même se plaignait parfois amèrement de l'état de son laboratoire, surtout quand il faisait des comparaisons avec les institutions scientifiques allemandes. C'est précisément la différence entre les laboratoires de physiologie en Allemagne et en Autriche, d'une part, et en France, d'autre part, qui avait tellement frappé Setchenov et quelques autres disciples étrangers de Bernard.

A notre avis, la meilleure description du laboratoire de Claude Bernard se trouve dans une lettre du docteur Benjamin Ball (1834-1893), rédigée à Paris le 2 janvier 1860 et publiée à Londres, le 7 janvier de

suite de la note 4 p.197 →

Pendant tout l'hiver 1862-1863 que Setchenov passa dans le laboratoire du Collège de France, ne travaillaient là que Bernard lui-même, son préparateur Leconte et un vieux médecin militaire qui s'appelait Rancheval. Ce dernier était un homme pittoresque, admirateur de Bernard, républicain ardent et qui, sans obligations familiales, venait chaque jour pour aider aux opérations sur les animaux. Setchenov avait l'habitude d'arriver vers 9 h du matin, et le concierge devait lui ouvrir la porte du laboratoire où il se trouvait alors seul ou avec le vieux médecin, et, en tous cas, en compagnie de ses grenouilles, jusqu'à l'arrivée de Bernard qui se situait généralement vers une heure de l'après-midi. Son préparateur venait en même temps et les expériences étaient immédiatement mises en route sur la grande table de vivisection. Setchenov assistait en observateur à ces expériences. De temps en temps, Berthelot rendait visite à son ami, et Setchenov se sentait un peu frustré de ne pas lui avoir été présenté. Non sans un certain regret, le physiologiste russe relate que Bernard le traita toujours très poliment mais avec une totale indifférence pour son travail, à savoir ses recherches sur les modérateurs des mouvements réflexes dans le cerveau de la grenouille.

Suite de la note 4 de la p. 196.
 la même année, dans la revue *Medical Times and Gazette*. D'après Ball, Bernard était l'un des rares professeurs du Collège de France à avoir un amphithéâtre destiné exclusivement à l'usage de sa chaire. Cet amphithéâtre était une pièce carrée, très grande et d'un aspect élégant ; elle pouvait contenir 600 auditeurs. Le plafond s'ornait de quatre fresques représentant Hippocrate, Aristote, Buffon et Linné. La pièce présentait pourtant un sérieux défaut : la lumière venait d'en haut et la tête du professeur faisait une ombre juste sur la table où se trouvait le matériel de démonstration. Ball mentionne la table d'expériences qui allait servir à Setchenov pour son travail ; il précise qu'elle mesurait environ 10 à 12 pieds de long. A côté de l'amphithéâtre, il y avait - selon Ball - non une mais deux petites salles de travail. L'une - c'est celle dont parle Setchenov dans ses Mémoires - contenait une grande table avec des perforations permettant d'attacher l'animal ; l'autre salle ressemblait à une officine de chimiste. Un escalier de pierre menait dans les caves, obscures et humides, renfermant les cages et les bassins avec les animaux vivants. La partie du Collège où enseignait et travaillait Claude Bernard était, toujours d'après Ball, relativement moderne mais néanmoins mal adaptée aux besoins et trop exigüe. En achevant sa lettre, Ball précise que les visiteurs de ces lieux se posaient la question de savoir comment le professeur, ses assistants et ses disciples pouvaient se

suite p. 198 →

Un dialogue se nouait seulement quand Bernard posait des questions sur les opinions des physiologistes allemands à propos de quelques sujets qui l'intéressaient particulièrement. Selon Setchenov, à cette époque Bernard ignorait la langue allemande et connaissait très peu la littérature physiologique d'outre-Rhin. Dans ses leçons de 1862-1863, il fit seulement mention de deux Allemands : Valentin et Virchow. Un an après, dit Setchenov, Wilhelm Kühne, venu auprès de Bernard, deviendra son ami, et "c'est par lui que le maître français connaîtra vraiment les travaux allemands". Setchenov apprendra cela de la bouche même de Kühne.

D'après le physiologiste russe, Bernard était un grand chercheur, le plus habile vivisectionniste d'Europe, un observateur très fin et un philosophe sobre; mais comme pédagogue il n'égalait pas les professeurs allemands. Au laboratoire, il mettait à exécution ses idées de ses propres mains et ne lâchait pas son travail de recherche pour s'en expliquer.

Si pendant son séjour à Paris Setchenov délaissa ses recherches sur les gaz du sang, ce ne fut pas sans raison. Se lançant sur une autre piste, il avait conçu le plan d'une étude sur les réflexes du cerveau, étude qui ouvrira une nouvelle étape dans l'histoire de la neurophysiologie et qui sera le point de départ de l'école pavlovienne. Setchenov doit à Bernard tout d'abord l'idée que la corde du tympan doit être considérée non seulement comme l'excitant mais aussi comme le frein (en un mot : le régulateur) de la salivation. Bernard avait certainement communiqué à Setchenov ses conceptions très originales sur les nerfs d'arrêt, sur le "frein nerveux" (ou, dans le langage plus moderne, sur l'"inhibition") et sur les régulations nerveuses, conceptions qu'il avait notées dans son Cahier rouge juste quelques années plus tôt. Ce

2e suite de la note 4 de la p.196.
mouvoir librement dans des endroits aussi exigus. Cf. BALL, "Foreign correspondence, France" (1860), p. 22. - Les murs externes et les caves existent encore à l'état ancien, tandis que la disposition des pièces est changée. Il ne faut pas prendre à la lettre les déclarations de Bert ou de Renan : Bernard n'a jamais véritablement travaillé dans une cave ; le sous-sol de son laboratoire était seulement une ménagerie.

n'est donc pas par hasard que Setchenov fit précisément dans le laboratoire de Claude Bernard ses premières expériences prouvant "l'existence, dans le cerveau de la grenouille, de mécanismes dont l'excitation réprime les réflexes douloureux issus de la peau". Et c'est Claude Bernard qui présenta le mémoire de Setchenov à l'Académie des Sciences¹.

En contrepartie, Setchenov avait renseigné Bernard sur quelques détails techniques, sur quelques tours de main, qu'on néglige habituellement de mentionner dans les ouvrages imprimés.

Parmi les papiers de Claude Bernard nous avons trouvé un dessin de l'apsorptiomètre de Ludwig et Setchenov accompagné des annotations et des explications techniques qui complètent la description publiée de cet appareil².

Lors de son voyage de retour en Russie, Setchenov rendit visite à Ludwig. Bernard lui avait confié une lettre pour ce dernier. Dans cette lettre, rédigée le 3 avril 1863, Bernard écrit : "M. Setchenow qui vous remettra cette lettre est un jeune homme charmant et profondément savant. Je suis très content de l'avoir connu et d'avoir pu lui être agréable en quelque chose pendant son dernier séjour à Paris³." Mais la missive de Bernard à Ludwig est intéressante surtout parce qu'elle nous apprend que le physiologiste allemand avait envoyé à son collègue un de ses disciples, Max Hermann, qui désirait travailler sur les gaz du sang⁴. Bernard ne mentionne pas ce sujet. "Nous nous sommes - écrit-il à Ludwig - souvent rencontrés sur le même terrain et particulièrement sur celui de la sécrétion salivaire. Nous finirons, à nous deux, par illus-

1. Voir C.R. Acad. Sci., t. 56, 1863, p. 50-53 et 185-187.

2. Ms. 27a, f. 38. La feuille 37 du même fascicule contient des notes sur les expériences pneumatologiques de Lothar Meyer.

3. EBSTEIN, "Briefe von Du Bois-Reymond, Claude Bernard und J. Müller an Karl Ludwig" (1925).

4. Voir SCHRÖER, Carl Ludwig (1967), p. 66-67 et 212. Le premier éditeur de cette lettre, E. Ebstein, avait fait une erreur en supposant qu'il s'agissait du physiologiste Ludimar Hermann et non de son homonyme Max.

trer la glande sous-maxillaire du chien et je serai toujours flatté de voir mon nom placé à côté du vôtre."

Recherches de Nawrocki

Parmi les savants qui ont contribué à une meilleure connaissance mutuelle des recherches sur les gaz du sang dans les laboratoires français et germaniques, une place d'honneur revient à Felix Nawrocki (1838-1902). Ce médecin polonais avait débuté dans la carrière scientifique sous la direction de Heidenhain et de Lothar Meyer à Breslau. Le 23 janvier 1863, il présenta à la Faculté de Médecine de Breslau une thèse sur la méthode de Claude Bernard permettant de déterminer à l'aide de l'oxyde de carbone les proportions d'oxygène dans le sang¹. La préface de cette thèse nous informe que Heidenhain et Meyer avaient lancé le jeune candidat à la recherche d'un moyen capable de chasser l'oxyde de carbone du sang. Nawrocki expérimenta avec le protoxyde d'azote pur et mélangé avec de l'oxygène. Ce fut un échec. (Nous savons aujourd'hui qu'il aurait dû utiliser le dioxyde et non le protoxyde d'azote !) A cette même époque, Meyer contrôlait les expériences de Setchenov qui, ainsi que nous l'avons déjà montré, mettaient en doute la validité de ses anciennes mesures des gaz sanguins. Nawrocki attira l'attention de ses professeurs sur la méthode bernardienne et, avec l'aide de Meyer, entreprit une série d'expériences comparatives dans le but de vérifier la valeur du procédé de Setchenov et de celui de Bernard. Nawrocki prouva que la méthode de Claude Bernard, tout en étant beaucoup plus simple que le procédé de Setchenov (quod novissimum ac optimum est), donnait des résultats aussi bons, sinon meilleurs. Cependant, elle n'est valable que pour la détermination de l'oxygène, comme du reste l'enseignait Claude Bernard lui-même. Dans le sang oxy-carboné, on trouve toujours plus d'acide carbonique que dans le sang

1. NAWROCKI, De Claudii Bernardi methodo oxygenii copiam in sanguine determinandi (1863).

normal, mais - écrivit Nawrocki avec beaucoup de prudence - il ne faut pas en conclure que le CO se transforme dans le sang en CO₂. Cette question ne sera réglée qu'au moment où l'on connaîtra un moyen sûr d'extraire tout l'oxyde de carbone contenu dans le sang.

N'oublions pas que c'est dans cette même université que, cinq ans plus tôt, Lothar Meyer avait soumis sa propre thèse sur l'intoxication oxycarbonée. Bien que Nawrocki parle avec déférence de praeceptor noster dilectissimus Meyer, sa thèse prend presque l'allure d'une réhabilitation, dans les milieux scientifiques allemand et polonais, des investigations bernardiennes sur l'intoxication oxycarbonée.

Immédiatement après la soutenance de sa thèse, Nawrocki se rendit à Paris et demanda à Bernard la permission de travailler dans le laboratoire du Collège de France¹. A cette occasion, Nawrocki informa Bernard du sujet de sa thèse, de la réaction des physiologistes allemands et de l'état des recherches sur les gaz du sang dans les laboratoires de Breslau. L'accueil de Bernard fut bienveillant, mais il proposa néanmoins au jeune savant polonais d'abandonner pour le moment l'étude de la physiologie du sang. Sous la direction de Claude Bernard et en collaboration avec le physiologiste italien Giuseppe Giannuzzi (1838-1876), qui, à cette époque, travaillait également au laboratoire du Collège de France², Nawrocki étudia l'influence du système nerveux sur la contraction involontaire et continuelle des sphincters de la vessie et de l'anus³. Après son retour dans sa patrie, Nawrocki devint professeur de physiologie à l'Université de Varsovie.

1. Pour la vie de Nawrocki, voir la notice nécrologique rédigée par H. NUSSBAUM et parue, en langue polonaise, dans Gazeta lekarska (Varsovie), t. 22, 1902, p. 610-612.

2. Il faut noter qu'ensuite Giannuzzi se rendra auprès de Virchow et Kühne à Berlin avant de devenir, en 1869, professeur de physiologie à Sienne.

3. Les résultats des recherches de Giannuzzi et Nawrocki ont été présentés par Claude Bernard à l'Académie des Sciences dans la séance du 8 juin 1863. Voir C.R. Acad. Sci., t. 56, 1863, p. 1101-1103.

La spectroscopie des pigments sanguins

Pendant les années 1862-1865, les recherches hématologiques s'enrichirent et s'élargirent d'une manière inattendue grâce à un procédé nouveau : l'analyse spectrale. Le physicien G. Kirchhoff et le chimiste R.W. Bunsen ayant exposé les principes de cette méthode (1859) et construit un spectroscope facilement maniable (1860), Brewster, Herschel, Müller et autres se mirent à étudier les spectres d'absorption de divers pigments tels que la chlorophylle et l'indigo. L'infatigable et astucieux Felix Hoppe eut la bonne idée de se servir du spectroscope pour examiner la matière colorante du sang.

Depuis 1861 Hoppe n'était plus avec Virchow à Berlin mais enseignait la chimie appliquée à l'Université de Tübingen. C'est dans cette ville sur le Neckar que, en 1862, il fit la première observation du spectre d'absorption de l'hémoglobine (appelée alors hématoglobuline ou hématocristalline). Il découvrit que le passage de la lumière solaire à travers le sang convenablement étendu d'eau se traduit dans le spectre par deux bandes sombres dans la partie jaune vert entre les lignes D et E de Fraunhofer¹. Ce phénomène est dû à la présence de l'hématoglobuline dans le sang et on peut le produire également par une solution pure de cristaux de Funke. Ces bandes sont très caractéristiques et la sensibilité analytique de cette méthode est très grande. Déjà dans sa première série d'expériences spectroscopiques, Hoppe fit intervenir l'oxyde de carbone. Il constata seulement que l'ajout de ce gaz ne change pas d'une manière importante ou typique les bandes spectrales du sang².

En 1864, Hoppe (qui, à partir de cette année, se fait appeler Hoppe-Seyler) publia plusieurs remarques fondamentales sur les propriétés chimiques et optiques du pigment sanguin³. Tout d'abord, il intro-

1. HOPPE, "Ueber das Verhalten des Blutfarbstoffs im Spektrum des Sonnenlichts" (1862), p. 446-449. - Pour les débuts de la spectroscopie médicale, voir VALENTIN, Der Gebrauch des Spektroskopes (1863).

2. Ibid., p. 447-448.

3. HOPPE-SEYLER, "Ueber die chemischen und optischen Eigenschaften des Blutfarbstoffs" (1864).

duisit la terminologie qui est encore la nôtre : il donna le nom d'hémoglobine à la substance albuminoïde et ferrugineuse qui se trouve dans les hématies. Elle est responsable de la couleur du sang et du transport de l'oxygène. L'hémoglobine possède la capacité de fixer l'oxygène mais elle subit alors une transformation chimique et devient l'oxyhémoglobine. Hoppe constata que le spectre caractéristique du sang appartient à l'oxyhémoglobine. Après la réduction de cette dernière, c'est-à-dire sa transformation en hémoglobine, l'intervalle qui sépare les deux bandes spectrales est obscurci et les bandes se fondent en une seule, très large. Ce phénomène fut découvert presque en même temps par le mathématicien et physicien irlandais Sir George Gabriel Stokes (1819-1903) et par Hoppe-Seyler. La réduction de l'oxyhémoglobine en hémoglobine se faisait habituellement à l'aide du sulfure d'ammonium¹.

Hoppe-Seyler donna la preuve définitive que l'oxyde de carbone forme avec l'hémoglobine une combinaison du même genre que celle représentée par l'oxyhémoglobine : du sang de chien ou d'oie exposé auparavant à ce gaz, il isola des cristaux de carboxyhémoglobine. Ces cristaux avaient une couleur cerise éclatante et paraissaient plus stables que les cristaux d'oxyhémoglobine².

Dans un bref article, rédigé à Tübingen le 8 janvier 1865, Hoppe-Seyler rendit compte de son nouveau procédé de détermination spectroscopique de l'oxyde de carbone dans le sang. Il était facile de constater que le spectre d'absorption du sang d'un Vertébré intoxiqué par l'oxyde de carbone comportait les mêmes bandes sombres que le spectre de l'oxyhémoglobine. Cependant, Hoppe-Seyler réussit à détecter ...

1. Les historiens allemands minimisent les mérites de Stokes dans l'histoire de la spectroscopie des pigments sanguins. Voir une discussion récente sur ce sujet : BREATHNACH, "G.G. Stokes on the function of haemoglobin" (1966), p. 121-125.

2. "Sehr schöne Krystalle erhält man aus mit Kohlenoxyd behandelten Hunde oder Gänseblut oder der Krystalllösung, die damit behandelt war. Die Formen der Krystalle waren denen des sauerstoffhaltigen Hämoglobins ähnlich, die Färbung ist die des mit Kohlenoxyd behandelten Blutes. Diese Krystalle scheinen auch haltbarer zu sein als die mit Sauerstoffgehalt dargestellten" (HOPPE-SEYLER, "Ueber die chemischen ...", 1864, p. 599).

une différence : l'ajout d'une substance réductrice (par exemple d'une solution de sulfure d'ammonium) transforme - nous l'avons déjà dit - le spectre de l'oxyhémoglobine, mais ne change pas le spectre de l'hémoglobine oxycarbonée¹. Ainsi, la spectroscopie apporta d'une part une méthode très sensible, rapide et pratique pour prouver la présence de l'oxyde de carbone dans le sang et, d'autre part, une belle démonstration du fait que la liaison entre l'hémoglobine et ce gaz délétère est beaucoup plus forte que la liaison entre l'hémoglobine et l'oxygène.

Notons en passant que Hoppe-Seyler a également découvert la méthémoglobine, développé un procédé colorimétrique pour l'analyse quantitative de l'hémoglobine et constaté que la potasse et la soude caustique qui rendent immédiatement noir le sang normal n'agissent que très peu sur le sang oxycarboné ; enfin, il a inventé un test chimique pour la détection de l'oxyde de carbone par la solution alcoolique de la phénylhydrazine.

Au moment où il faisait le dernier polissage de son Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, Bernard était déjà au courant de ces travaux de Hoppe-Seyler, car il cite l'édition alors toute récente du principal traité d'analyse physiologico-chimique de ce savant. Bernard reconnaîtra à plusieurs occasions les mérites de Hoppe-Seyler, ce qui rend d'autant plus pénible et injuste le fait que, de son côté, Hoppe-Seyler a toujours voulu feindre l'ignorance à l'égard des travaux des Français en général et de ceux de Bernard en particulier.

Dans ses publications scientifiques, Hoppe-Seyler évitera soigneusement de mentionner Claude Bernard². Bien pis, dans un discours tenu à

1. HOPPE-SEYLER, "Erkennung der Vergiftung mit Kohlenoxyd" (1865), p. 52-53.

2. Il est vrai que l'édition française du Traité d'analyse chimique (Paris, 1877), de Felix Hoppe-Seyler contient quelques phrases très élogieuses à propos des travaux de Bernard sur la glycogénèse (par exemple, p. 13 et 144-145). Mais que le lecteur français se détrompe : il n'y a rien de pareil dans l'original allemand. Ces phrases ont été ajoutées par le professeur Schlagdenhauffen de Nancy, traducteur de l'ouvrage de Hoppe-Seyler. Dans l'édition originale, nous trouvons cités, à propos de la glycogénèse, seulement les noms de Bizio et Brücke !

Strasbourg en 1884 et consacré à des réminiscences historiques, il brossera un tableau général du développement de la chimie physiologique, dont l'injustice vis-à-vis des apports non allemands est vraiment choquante¹.

Découvertes et préoccupations
à la veille de la publication de l'"Introduction" (1865)

Revenons encore sur les événements des années 1862-1865. Tandis que Hoppe-Seyler faisait progresser les connaissances sur les propriétés chimiques et physiologiques du sang grâce à une technique d'exploration nouvelle, Carl Ludwig et ses élèves obtenaient des résultats remarquables avec des moyens déjà classiques, c'est-à-dire en étudiant les gaz du sang à l'aide d'une pompe à mercure perfectionnée. Ainsi, dans le laboratoire de physiologie de l'Académie médico-chirurgicale de Joseph II un savant de Kharkov, Ivan P. Sczelkow (1833-1909), s'évertua à améliorer l'absorptiomètre de Ludwig et Setchenov et à obtenir des valeurs de plus en plus précises de la quantité absolue des gaz du sang (1862). Un autre collaborateur de Ludwig, Alarik Frithiof Holmgren (1831-1897), venu de Suède, définit clairement le concept de pression partielle de CO_2 et de O_2 en expliquant mieux ainsi les conditions physiques des échanges gazeux entre le sang et son entourage². Si Holmgren étudia en premier lieu les conditions de la dissociation de l'oxyhémoglobine en oxygène et hémoglobine, l'Allemand William Preyer (1841-1897), natif d'Angleterre, chercha à expliquer le mécanisme de l'absorption et de la libération du gaz carbonique dans les tissus et dans les poumons³.

En mars 1865, Carl Ludwig quitta la métropole autrichienne pour devenir professeur de physiologie à Leipzig. Avant son départ il publia

1. HOPPE-SEYLER, Ueber die Entwicklung der physiologischen Chemie (1884).

2. HOLMGREN, "Ueber den Mechanismus des Gasaustausches bei der Respiration" (1863).

3. PREYER, "Ueber die Bindung und Ausscheidung der Blutkohlensäure..." (1864).

une mise au point des investigations sur les gaz du sang faites dans son laboratoire viennois¹. Nous pouvons résumer ainsi les résultats obtenus par Ludwig et son équipe : 1° la réalisation des mesures particulièrement précises de la quantité absolue des gaz du sang ; 2° la constatation que la pression partielle d'oxygène est plus grande dans le sang artériel que dans le sang veineux ; 3° la preuve que les hématies contiennent peu d'acide carbonique mais jouent un rôle important dans l'absorption et la libération de ce gaz de la phase liquide du sang et 4° la constatation que l'ajout de l'oxyhémoglobine au sérum influence la libération du CO₂ plus que celui de l'hémoglobine réduite².

Après le séjour de Setchenov à Paris, Claude Bernard suivit avec un vif intérêt le progrès des recherches pneumatologiques de l'école viennoise. Il trouva un excellent informateur en la personne de Willy Kühne (1837-1900), homme de valeur exceptionnelle, pétillant d'esprit et alliant heureusement un grand art de vivre à la précision et à l'austérité des préoccupations scientifiques. Natif de Hambourg, Kühne se sentait néanmoins à l'aise dans tous les pays européens, aimant la civilisation française, italienne ou slave, aussi bien que celle de son pays natal. Il avait transmis à Bernard un résumé des travaux de Ludwig sur les gaz du sang, sujet qu'il connaissait bien car il préparait lui-même un article sur l'hémoglobine et sur l'intoxication oxycarbonée³.

Dans les papiers de Claude Bernard il existe une feuille comportant, sous le titre "Composition des gaz extraits du sang par plusieurs élèves de Ludwig", un relevé des résultats numériques obtenus par Ludwig, Setchenov, Schöffler, Sczelkow et Preyer. A titre de comparaison, cette

1. LUDWIG, "Zusammenstellung der Untersuchungen über Blutgase ..." (1865). Cf. SCHROER, Ludwig (1967), p. 174-175.

2. Ce rôle de l'oxygène dans la libération de l'acide carbonique est moins important que le phénomène inverse : l'augmentation de la concentration du gaz carbonique facilite la dissociation de l'oxygène. Ce phénomène resta inconnu de Ludwig et de Bernard ; il sera découvert par Christian Bohr en 1904.

3. En 1865, Kühne publia une belle étude sur les propriétés de l'hémoglobine. Il perfectionna le procédé d'extraction de cette substance et montra que, placés sous l'influence de la pompe à vide, les cristaux d'oxyhémoglobine libèrent effectivement une quantité déterminée de l'oxygène. Voir KUHNE, "Das Vorkommen und die Ausscheidung des Hämoglobins aus dem Blute" (1865), p. 436.

feuille rappelle également quelques chiffres anciens dus à Lothar Meyer¹.

Avec l'amélioration de la technique d'analyse, les valeurs de la quantité des gaz dans le sang ont constamment grandi. Pour Magnus, le sang veineux du cheval contient environ 8-9 vol. % du gaz carbonique. Cette mesure date de 1837. Vingt ans plus tard, Meyer trouve dans le sang du chien environ 6-7 vol. % de CO₂ libre et environ 28-30 vol. % de CO₂ combiné (il appelait "libre" le gaz qui se dégageait par le simple effet du vide et de la chaleur, et "combiné" celui qu'il obtenait en plus quand il ajoutait un peu d'acide tartrique). En 1859, Setchenov et Ludwig constatent que le sang veineux d'un chien peut contenir jusqu'à 50 vol. % d'acide carbonique (dont seulement une petite partie, moins d'un dixième, n'est pas "libre"). Schöffner trouve environ 48 vol. % d'acide carbonique total et Sczelkow seulement 45 vol. %. En 1865, Ludwig affirme que le contenu maximal de CO₂ dans le sang veineux du chien est d'environ 52 vol. %. C'est une très bonne approximation, encore qu'un peu en dessous de la réalité.

En ce qui concerne la concentration maximale de l'oxygène dans le sang artériel, elle est pour Magnus d'un ordre de grandeur de 3-4 vol. pour 100 vol. de liquide, pour Meyer de 18,5 vol. %, pour Setchenov de 19-20 vol. % et, enfin, pour Ludwig, Schöffner et Sczelkow de 21-23,3 vol. %.

Nous avons calculé ces volumes pour une pression de 760 mm Hg, car Claude Bernard exprimait toujours ainsi ses propres résultats. Dans les ouvrages imprimés des auteurs allemands, les valeurs pour les gaz du sang sont le plus souvent ramenées à la pression de 1 000 mm Hg, ce qui donne des résultats numériques différents.

Claude Bernard ne considéra jamais comme particulièrement valables ses propres mesures de la quantité absolue de CO₂ dans le sang ; c'est pourquoi il cita fidèlement les résultats de Meyer, puis ceux des collaborateurs de Ludwig. Par contre, il était fier de sa propre méthode pour la mesure de la quantité absolue d'oxygène contenu dans le sang, méthode qui - ainsi que nous l'avons déjà rappelé avec insistance - consistait

1. Ms. 27a, f. 32. Voir également la feuille 38 du même fascicule.

dans le déplacement de l'oxygène par l'oxyde de carbone. En 1858, Bernard avait déjà trouvé environ 19-20 vol. % d'oxygène dans le sang artériel d'un chien, valeur confirmée par les récentes mesures et nettement meilleure que les chiffres avancés par Meyer.

Le développement de l'industrie, le succès des poêles en fonte et surtout l'usage de plus en plus répandu du gaz d'éclairage, faisaient que l'empoisonnement par l'oxyde de carbone devenait un important problème médico-social. Ajoutons également que, efficace et indolore, c'était une arme de choix pour le suicide. De 1861 à 1865, on nota en France 1753 cas d'intoxications par les mélanges gazeux contenant de l'oxyde de carbone. Dans ces accidents, les ressources de l'art médical étaient bien maigres. L'impuissance thérapeutique se traduisait par une multitude d'interventions contradictoires. Une seule chose était certaine : il fallait le plus vite possible retirer l'accidenté de l'atmosphère viciée et l'exposer à l'air frais. Malheureusement, les belles découvertes de Claude Bernard sur le mécanisme de l'intoxication oxycarbonée ne semblaient d'aucun secours, n'apportaient aucune indication sur les moyens de sauvetage. Pis encore, ces découvertes se prêtaient à la justification d'un pessimisme certain, d'un nihilisme thérapeutique.

Croyant que la liaison entre les globules rouges et l'oxyde de carbone était très stable, Bernard enseignait que l'hématie intoxiquée était une hématie définitivement morte. Dans son mémoire de 1858, il disait que "si tous les globules sanguins sont atteints par une quantité d'oxyde de carbone suffisante pour déplacer tout leur oxygène, la mort est presque instantanée et la vie ne peut plus être rappelée par l'insufflation artificielle¹". Ainsi, il avait proclamé l'inutilité de la respiration artificielle et des manoeuvres visant à la ressuscitation des hommes ou des animaux ayant inspiré une quantité notable de l'oxyde de carbone. D'après lui, pouvaient seuls survivre les individus chez lesquels une grande partie des globules avait échappé à l'action délétère du gaz. Du point de vue physiopathologique, l'intoxication oxycarbonée

1. BERNARD, "Sur la quantité d'oxygène ..." (1858), p. 395.

correspond exactement à l'hémorragie ; c'est - d'après Bernard - la perte définitive des éléments sanguins.

S'il en est ainsi ne pourrait-on agir avec des moyens aussi héroïques que la situation est désespérée ? Dans la comparaison bernardienne entre l'intoxication oxycarbonée et l'hémorragie, Willy Kühne trouva l'inspiration d'une intervention spectaculaire : l'exsanguino-transfusion. En 1864, Kühne fit, à Pétersbourg, une série d'expériences prometteuses sur des chiens qu'il empoisonna par l'oxyde de carbone et soumit ensuite à une succession de saignées et de transfusions du sang artérialisé¹. Il ne nous semble pas que cette thérapeutique ait dépassé le stade expérimental.

Une lueur d'espoir vint d'une constatation lapidaire de Hoppe-Seyler publiée dans sa note de janvier 1865 : il est parfois possible de rendre la vie, même aux animaux très gravement intoxiqués, en pratiquant une respiration artificielle prolongée². Hoppe-Seyler l'expliqua par la transformation de CO en CO₂ (hypothèse de Pokrowsky) et par l'élimination de ce CO₂ à travers les poumons.

Or, dans le courant de l'année 1865, à Greifswald, un jeune physiologiste, Albert Eulenburg (1840-1917), constata que l'exposition du sang oxycarboné à l'oxygène libère quand même une certaine quantité d'oxyde de carbone, bien entendu sans changement du volume total des gaz. Il fit cette découverte dans des conditions expérimentales très semblables à celles de l'"expérience fondamentale" de Claude Bernard mais en utilisant un procédé d'analyse chimique beaucoup plus raffiné. Kühne comprit immédiatement l'importance et les conséquences pratiques de l'observation d'Eulenburg. Il répéta, confirma et publia les expériences sur la possibilité de chasser par l'oxygène au moins une petite partie de l'oxyde de carbone du sang³. Par ailleurs, A. Eulenburg et L. Landois réalisèrent une série d'expériences thérapeutiques sur les animaux intoxiqués et traités ensuite par l'exsanguino-transfusion (1865).

1. KÜHNE, "Verfahren bei Vergiftung durch Kohlenoxyd" (1864).

2. HOPPE-SEYLER, "Erkennung der Vergiftung ..." (1865), p. 52.

3. KÜHNE, "Zur Erkennung des Kohlenoxyds im Blute" (1865).

Deux fausses découvertes, toutes deux liées surtout aux observations et aux hypothèses du médecin russe Vassili T. Pokrowsky. (1838-1877), agitèrent, vers 1864, les spécialistes de la physiologie du sang : une partie de l'oxyde de carbone se transformerait dans le sang en acide carbonique (réapparition de l'hypothèse de Chenot) et l'oxygène lui-même s'oxyderait en ozone dans l'organisme¹.

Hiver 1863-1864 : mauvaise période dans la vie de Claude Bernard. Il venait de changer de domicile, il se sentait malade, travaillait au ralenti. Son laboratoire était en réfection et, pour une fois, Bernard renonça à faire son cours habituel au Collège de France.

Printemps 1864 : reprise de son activité professorale avec des leçons sur les propriétés des tissus vivants, leçons données non pas au Collège de France mais à la Sorbonne. Le sujet de ce cours montre que le regard de l'illustre maître, après avoir scruté "les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme", se tourna vers "les propriétés des tissus vivants". Après l'examen du milieu fluide, il fallait faire une "critique expérimentale" des connaissances sur les éléments histologiques de l'organisme. Ainsi, après avoir étudié les phénomènes respiratoire dans le sang, Claude Bernard porta son attention sur la respiration musculaire, sujet sur lequel il fit, le 3 mai 1864, une brillante leçon. Conséquence logique : si la combustion demeure, pour Bernard, "une combustion lente qui s'opère surtout dans les capillaires", il ne lui semble pas moins vrai que "le siège principal de la combustion respiratoire est dans les muscles"².

Bernard et les débuts de la spectroscopie hématologique

Quand Bernard a-t-il commencé à s'intéresser à l'analyse spectrale ? A-t-il fait lui-même des découvertes dans ce domaine ? Nous posons ces

1. POKROWSKY, "Ueber die Vergiftung mit Kohlenoxydgas" (1864).

2. BERNARD, Leçons sur les propriétés des tissus vivants (1866), p. 212-224.

questions parce que Gley affirme que "Claude Bernard et Hoppe-Seyler ont montré, à peu près en même temps (1864)", les caractéristiques essentielles du spectre d'absorption de l'hémoglobine oxycarbonée¹. D'après Timiryazev² et quelques autres physiologistes, c'est surtout aux recherches de Bernard que l'on doit la preuve spectroscopique de l'intoxication oxycarbonée.

Dans les nombreux documents que nous avons consultés, rien ne permet de telles affirmations. Claude Bernard n'a jamais revendiqué une priorité quelconque pour ses travaux de spectroscopie³. Tout porte même à croire que, dans le laboratoire de médecine expérimentale du Collège de France, l'analyse spectrale deviendra méthode courante à une époque relativement tardive, probablement après 1870.

Au moment où Hoppe-Seyler observait les spectres et où Bernard méditait sur les principes méthodologiques de la médecine expérimentale, le préparateur au laboratoire du Collège de France était Paul Bert (1833-1886), homme politique et physiologiste qui deviendra célèbre pour ses recherches sur le rôle de la pression atmosphérique dans les phénomènes respiratoires. Bert travailla à côté de Bernard de 1863 à 1866. Il étudia la résistance à l'asphyxie des animaux à sang chaud et commença à s'intéresser aux gaz du sang. Bert est donc la personne la mieux renseignée sur les premières réactions de Bernard face à la nouvelle méthode d'examen des pigments du sang. Voici ce qu'il dit dans une leçon professée au Muséum d'Histoire naturelle tout au début de l'année 1868 :

"Une dissolution diluée de cette substance (l'hémato-cristalline) étant interposée sur le trajet de la lumière soumise à la dispersion par le prisme, le spectre apparaît incomplet, certaines de ses parties étant remplacées par des bandes obscures. Ces bandes changent de place lorsqu'on soumet l'hémoglobine à l'influence de certains réactifs. Nous répé-

1. GLEY, Traité élémentaire de physiologie (1913), p. 321.

2. KARLIK, Klod Bernar (1964), p. 129.

3. Son silence à ce propos dans le Rapport sur les progrès ... (1867) nous paraît déjà suffisamment significatif.

tons devant vous ces expériences ... Si, sur une dissolution hémato-cristalline dans l'eau aérée, nous avons fait agir de l'oxyde de carbone, la position des bandes n'aurait pas changé ; si, au contraire, nous avons ajouté quelques gouttes d'une matière réduisante comme le sulfhydrate d'ammoniaque, nous serions retombé sur le système de bandes fournies par le sang noirci au contact des matières animales ... Ces faits ont été étudiés surtout par Stokes, Rollet, Valentin, Schmidt (de Dorpat), Hoppe-Seyler [sic] , Preyer, etc. Ils ont été, dans ces derniers temps, en Allemagne, le sujet de publications nombreuses. Mais, dans mon opinion, on en a beaucoup exagéré l'importance. Vous trouverez, en effet, ces faits désignés par la plupart des auteurs allemands sous les noms d'analyse spectrale, de spectroscopie de sang, etc. C'est établir avec la véritable analyse spectrale une comparaison que rien ne justifie. Les bandes d'absorption n'ont, en effet, aucun rapport avec la composition chimique des corps ; elles ne peuvent servir qu'à préciser mieux que ne le fait la simple inspection à l'oeil nu, la véritable couleur des solutions qu'on examine ...¹"

Bien entendu, personne ne confondait, en Allemagne ou ailleurs, l'analyse par le spectre d'émission avec celle par les raies d'absorption. Bert développe son argumentation seulement pour le plaisir de déprécier la spectroscopie du sang. Il diminue tout particulièrement l'apport de Hoppe-Seyler en le citant dans une longue file de noms, après un Irlandais, un Autrichien et deux autres Allemands. Toutefois - et ici le témoignage de Paul Bert nous paraît décisif - il n'est nullement question des découvertes faites par Claude Bernard ou dans le laboratoire de Claude Bernard.

En publiant la thèse médicale d'Henry Lelorrain, la rédaction de la Gazette médicale de Strasbourg fait remarquer dans une note en bas de page que, en préparant son doctorat pendant l'année scolaire 1867-1868, ce jeune médecin avait fait d'"intéressantes expériences

1. BERT, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration (1870), p. 72-75.

dans lesquelles l'analyse spectrale était appliquée pour la première fois, en France, au diagnostic toxicologique de ce gaz¹". Bernard a connu et cité cette thèse, sans jamais démentir les prétentions du médecin strasbourgeois.

Considérations sur la multiplicité des découvertes scientifiques

L'histoire des connaissances sur le mécanisme d'action physiopathologique de l'oxyde de carbone illustre la multiplicité et le parallélisme des découvertes scientifiques. Plusieurs savants étaient convaincus de la priorité ou, au moins, de l'originalité de leurs idées et de leurs expériences. Nous trouvons là matière à réflexion sur la démarche de la science moderne. Par-delà les conflits personnels, singulièrement aggravés par le cadre historique de l'avant-guerre franco-prussienne et par la concurrence de deux civilisations occidentales prestigieuses, nous désirons faire ressortir une vérité contraire aux apparences : la profonde collaboration intellectuelle des chercheurs, collaboration qui se réalise parfois malgré leurs désirs . Le savant du XIX^e siècle ne vit pas dans une tour d'ivoire. Et même s'il est enclin à l'introspection, s'il préfère ruminer ses propres pensées qu'écouter celles des autres - et tel est certainement le cas de Claude Bernard - il s'inspire et se féconde par l'oeuvre des autres. Eût-il été seul, Bernard ne serait pas arrêté à mi-chemin de sa découverte. Et, sans lui, les autres ne seraient pas parvenus au but si rapidement, ni de cette manière. Outre la publication des résultats, des faits, des découvertes, des théories figées sous une forme précise et définitive, la communauté scientifique fait transmettre dans son sein, par des contacts personnels, discussions privées et démonstrations des expériences, un savoir aux contours flous, tout en tendances et en nuances - non une science faite, mais une science qui se fait. Sans son appartenance à cette communauté mondiale des savants privé de ses conversations et de ses lectures quotidiennes, Claude Bernard

1. Gazette médicale de Strasbourg, t. 28, 1868, p. 85.

n'aurait été ni ce "grand découvreur des faits" ni ce "maître à penser" qu'il était et que nous admirons tant. Mais s'il doit aux autres, les autres lui doivent énormément. Peu de savants ont influencé ses contemporains et ses successeurs d'une manière aussi profonde et aussi durable. Son prestige consiste précisément dans ces pensées subtiles qui, une fois connues, nous paraissent venir de nous-mêmes, nous appartiennent en propre.

Tenons-nous en maintenant aux "faits historiques" plus aisément saisissables. Avant de tirer nos propres conclusions sur les "priorités", citons quelques opinions parmi les plus typiques et les plus communes.

Le plus prudent de tous les auteurs à avoir tracé l'historique de l'intoxication oxycarbonée, se sachant encore dans le feu de l'action et désireux de demeurer ami de tous, Wilhelm Kühne, écrit, en 1864, que la belle théorie sur l'asphyxie par l'oxyde de carbone fut établie par "Claude Bernard, F. Hoppe-Seyler, Lothar Meyer et F. Nawrocky"¹. Cet ordre des noms n'est pas dû au hasard mais reflète une opinion bien pesée.

Claude Bernard lui-même ne doutait pas de sa priorité. Dans son Rapport, il écrit :

"En 1853 et en 1856, en étudiant le mécanisme de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone, je fus amené à trouver que la respiration de ce gaz détermine très rapidement la mort, parce qu'il déplace instantanément l'oxygène des globules du sang²."

Et, dans une note manuscrite, il déclare, non sans fierté :

"J'ai le premier montré cette combinaison des globules avec le CO et on a retrouvé beaucoup de cas analogues par la spectroscopie³."

Comme il fallait s'y attendre, les élèves et les principaux biographes de Claude Bernard partagent la conviction du maître. Citons

1. KÜHNE, "Verfahren bei Vergiftungen ..." (1864), p. 134.

2. BERNARD, Rapport sur les progrès ... (1867), p. 50

3. Ms. 27a, f. 34.

d'abord Paul Bert. Pour lui, "en 1857, Claude Bernard a découvert la propriété remarquable que présente l'oxyde de carbone de déplacer l'oxygène des globules sanguins, et de contracter avec ceux-ci une union tellement intime, que le sang ainsi traité devient incapable d'absorber à nouveau de l'oxygène¹". S'il refuse ainsi de faire remonter la date de cette découverte à 1853 ou 1856, Bert insiste sur une autre découverte de Bernard qui est généralement portée au crédit des auteurs allemands : la preuve que l'oxygène se trouve dans le sang en combinaison chimique et non en dissolution². D'après Bert, "il est à regretter que, dans certains livres allemands, les résultats des expériences de Nawrocki aient été rapportés sans que le nom de Claude Bernard soit même prononcé, de telle sorte que les lecteurs pourraient attribuer à Nawrocki la découverte de la méthode³".

Parmi les auteurs qui ont rendu hommage aux recherches bernardiennes sur l'oxyde de carbone et les gaz du sang, rappelons N. Gréhan, P. Mauriac, L. Karlik et E. Kahane⁴. Le plus enthousiaste nous paraît être Sir Michael Foster (1836-1907), secrétaire de la Royal Society de Londres et physiologiste de grande valeur⁵.

1. BERT, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration (1870), p. 88.

2. Ibid., p. 120.

3. Ibid., p. 114.

4. Il est pourtant curieux que ce soit la seule découverte importante de Claude Bernard à n'avoir, jusqu'ici, fait l'objet d'aucun article ou chapitre particulier.

5. Foster fait remonter les premières expériences de Bernard sur l'oxyde de carbone tout au début de sa carrière scientifique, c'est-à-dire vers l'année 1842 ; les expériences fondamentales dateraient de 1855. Après les avoir brièvement décrites, Foster écrit : "Some of the details of the experiments on which Bernard based this view (on the way in which carbonic monoxide poisons the animal body) may be open to criticism, but it remains nevertheless true that by these researches he secured a threefold gain. He explained the mode of action of carbonic oxide, and so opened the way for rational remedial measures. He introduced an easy and ready method of measuring the quantity of available respiratory oxygen in any given quantity of blood, a method which, both in his own hand and in those of others, has provided a great service. And, by a sort of inspiration, he anticipated the conclusions arrived at in a more laborious way by his German brethren, and reached, almost in one step, a correct view of the nature of the respiratory process" (FOSTER, Claude Bernard, 1899, p. 156-157).

Chez la plupart des auteurs allemands qui se sont penchés sur l'histoire de la respiration du sang et de l'intoxication oxycarbonée, un tout autre écho se fait entendre. Dans leurs propres écrits, Hoppe-Seyler et Meyer suggèrent implicitement et très adroitement, chacun pour soi, la priorité des découvertes sur le mécanisme de l'empoisonnement oxycarboné. Ils ont en commun de garder un silence complet sur les travaux de Bernard.

Pour l'historien de la physiologie H. Boruttau (1909), les héros de ce chapitre du progrès des connaissances scientifiques sont Hoppe-Seyler, Meyer et les disciples de Ludwig. Le nom de Bernard est prononcé seulement à propos d'un fait secondaire, insignifiant. Louis Lewin est plus explicite et plus ouvertement injuste. Dans son "Histoire de l'intoxication oxycarbonée", il déclare que "Claude Bernard lui-même n'y a apporté qu'une faible contribution"¹.

Quelques historiens récents, notamment Karl E. Roths Schuh, luttent contre toutes les opinions qui sont manifestement imprégnées d'un nationalisme mal placé. Ainsi, dans ses Tableaux chronologiques des problèmes physiologiques, Roths Schuh attribue à Lothar Meyer la démonstration du fait que "presque tout l'oxygène dans le sang se trouve en liaison chimique (1857)", à Claude Bernard "la découverte de la liaison entre l'oxyde de carbone et l'hémoglobine (1857)" et à Hoppe-Seyler "la première observation des spectres d'absorption du sang, en particulier de celui de l'oxyhémoglobine (1862)"².

Il est difficile de faire des reproches aux auteurs des éloges, des notices nécrologiques, des chapitres biographiques dans les dictionnaires et des discours de circonstance qui, emportés par le besoin légitime d'exalter l'oeuvre de leur personnage du moment, exagèrent les mérites ou, à tout le moins, montrent une seule face de la réalité

1. LEWIN, "Die Geschichte der Kohlenoxydvergiftung" (1909) et "Histoire de l'intoxication oxycarbonée" (1910).

2. ROTH SCHUH, Entwicklungsgeschichte physiologischer Probleme in Tabellenform (1952), p. 10-11.

historique¹. La naissance des idées scientifiques apparaissant très complexe et le chemin de la découverte étant rarement un sentier perdu et fréquenté par un seul passant, l'habituel procédé de rédiger les biographies des savants donne des résultats incohérents et inconciliables.

Examinons à titre d'exemple un dictionnaire biographique des savants qui résume assez fidèlement les affirmations se répétant d'un livre à l'autre. Il nous apprend que Claude Bernard a montré le rôle des globules rouges dans le transport de l'oxygène des poumons aux tissus et qu'il a étudié les effets physiologiques de l'oxyde de carbone. Mais nous y apprenons aussi que Hoppe-Seyler a découvert l'hémoglobine (1862) et démontré que cette substance est porteuse d'oxygène et qu'elle a une affinité particulière pour l'oxyde de carbone. Toujours d'après cet ouvrage, Funke a isolé l'hémoglobine en 1851 ; Meyer a découvert l'affinité chimique de l'hémoglobine pour l'oxygène et reconnu que ce gaz se trouve dans le sang en liaison chimique (1857), et, enfin, andell Henderson a démontré (en 1916!) que les effets toxiques du gaz d'éclairage sont dus à l'affinité de l'oxyde de carbone pour l'hémoglobine². On ne s'étonnera donc pas d'apprendre que, au cours d'un symposium international tenu en 1967 et consacré exclusivement à l'intoxication oxycarbonée, le mérite de la découverte d'une affinité particulière

1. Signalons que ni Hoppe-Seyler ni Lothar Meyer n'a eu l'honneur d'une biographie sous forme de livre.

2. Nous nous référons à World Who's Who in Science (1^{re} édition, Chicago, Marquis Co., 1968). D'après ce dictionnaire : Cl. Bernard "showed that the blood cells transport oxygen from lungs to tissues ; investigated physiol. effects of various poisons (carbon monoxide, curare), showed that these generally work by specific and local effects, and gave one of first successful explanation of specific manner in which poisons act upon the body" (p. 162). F. Hoppe-Seyler "discovered and named hemoglobin, 1862 ; demonstrated hemoglobin to be carrier of oxygen, also affinity of hemoglobin for carbon monoxide" (p. 826). O. Funke "discovered hemoglobin, 1851 ; isolated hemoglobin in crystalline form, 1853" (p. 621). J.L. Meyer "discovered chem. affinity of hemoglobin for oxygen ; studied physiology of respiration ; recognized that oxygen breathed is held in blood by some type of chem. union, 1857" (p. 1171). Y. Henderson "demonstrated that poisonous effect of illuminating gas is caused by affinity of its carbon monoxide for hemoglobin, 1916" (p. 784).

entre l'hémoglobine et l'oxyde de carbone a été attribué à Claude Bernard avec la datation bizarre de 1870¹.

Un jugement pndéré se trouve dans les ouvrages du physiologiste américain James M.D. Olmsted, biographe très avisé et sans doute l'un des meilleurs connaisseurs de l'oeuvre scientifique de Bernard. D'après Olmsted, Bernard aurait compris, dès 1856, deux faits d'importance fondamentale : la fonction des globules rouges dans le transport des gaz et la fixation chimique de l'oxygène dans le sang. Et pourtant - écrit Olmsted - quand on discute de la respiration du sang, on se rapporte rarement aux expériences de Bernard, probablement parce que les recherches de Hoppe-Seyler ont joué un rôle prépondérant dans la découverte des propriétés de l'hémoglobine. En ce qui concerne l'observation de Bernard sur la couleur du sang intoxiqué par l'oxyde de carbone, Hoppe-Seyler l'a suivi de près, et on accorde habituellement cette découverte aux deux savants ensemble². L'expression utilisée par Olmsted à ce propos, n'est pas la plus adéquate, car, à vrai dire, l'intérêt des travaux de Bernard et de Hoppe dépasse largement une simple observation du changement de la couleur du sang. Si on se limite à cette observation, la priorité appartient à Troja. Pour apprécier à leur juste valeur les contributions de Bernard et de Hoppe-Seyler, il faut insister sur leur théorie explicative et sur leur nouvelle manière d'instituer les expériences. Dans un ouvrage plus récent, le professeur Olmsted et Madame Olmsted s'expriment mieux et avec plus de force : Claude Bernard est, pour eux, le premier savant à avoir expliqué le mécanisme de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone. L'observation bernardienne sur la couleur caractéristique du sang intoxiqué est interprétée maintenant par les Olmsted comme un simple "starting point"³.

Notre propre opinion sur la part et le droit à la priorité des

1. NORMAN & LEDINGHAM, "Carbon monoxide poisoning : investigation and treatment", in BOUR & LEDINGHAM, Carbon monoxide poisoning (1967), p. 101.

2. OLMSTED, Claude Bernard physiologist (1938), p. 187-188.

3. OLMSTED-OLMSTED, Claude Bernard and the experimental method in medicine (1952), p. 96-97.

principaux protagonistes ressort du tableau qui résume les événements dans un ordre strictement chronologique. Pour nous résumer encore plus, disons que Claude Bernard fut le premier à avoir précisé le lieu d'action de l'oxyde de carbone et à avoir esquissé l'explication du mécanisme toxicologique qui tue d'une façon si rapide et si spectaculaire. La priorité de Bernard sur ce point essentiel ne fait plus l'ombre d'un doute. Toutefois, Hoppe-Seyler est arrivé à des conclusions semblables par une voie indépendante. Il a fait une véritable redécouverte ou, si l'on veut, une découverte parallèle. Meyer a apporté des constatations nouvelles mais l'originalité de ses démarches est très discutable.

CHRONOLOGIE DES DECOUVERTES ET DES PUBLICATIONS
SUR LES GAZ DU SANG ET SUR L'INTOXICATION OXYCARBONÉE
(1845-1865)

1845	H.G. Magnus publie les premières mesures des gaz du sang extraits par le vide. Bien que peu précises, ces expériences démontrent que le sang artériel contient plus d'oxygène que le sang veineux. Les gaz se trouveraient dans le sang en dissolution plutôt qu'en combinaison chimique.
Vers 1846	Premières expériences de Claude Bernard sur la vapeur de charbon et l'oxyde de carbone. Il redécouvre, après Troja et Piorry, que les animaux intoxiqués de cette manière meurent avec le sang rutilant dans tous les vaisseaux. Il ne publie rien à ce propos.
1851	Premières idées de Bernard sur le sang comme milieu intermédiaire. J. Liebig critique les conclusions de Magnus et suppose que l'oxygène est fixé au sang par une liaison chimique faible. O. Funke isole les cristaux de l'hématoglobuline (oxyhémoglobine), connus déjà de Hünefeld (1840) et de Reichert (1847), mais dont le rôle physiologique n'est pas encore précisé.

1853 avril

C. Bernard entreprend des recherches sur l'absorption de l'oxygène par le sang in vitro. Ces expériences sont calquées sur le modèle des expériences antérieures avec le suc gastrique. Bernard étudie la respiration comme "une sorte de digestion de l'air". Il croit pouvoir expliquer les variations du quotient respiratoire (constatées par Regnault et Reiset) en démontrant l'influence de la glycémie sur les échanges gazeux du sang. Les résultats de ces expériences sont présentés à la Société de Biologie dans la séance du 30 avril.

mai

Continuation des recherches bernardiennes concernant l'influence du sucre et des sels sur l'absorption de l'oxygène par le sang in vitro. En constatant que l'abaissement de la température diminue l'absorption de l'oxygène, Bernard apporte le premier fait expérimental en faveur de l'hypothèse que cette absorption n'est pas un simple phénomène de solubilité. Ces découvertes seront publiées, d'une manière inhabituelle, dans la Notice autobiographique soumise à l'Académie des Sciences en juin 1854.

décembre

Au début de son cours au Collège de France sur les propriétés physiologiques du sang, C. Bernard expose, pour la première fois en public, ses idées sur le mécanisme de l'intoxication oxycarbonée. Il s'agirait du blocage d'une propriété particulière de la matière colorante des globules. Bernard pense davantage à l'empêchement de la désartérialisation qu'au blocage de l'hématose. Le texte de ce cours sera publié l'année suivante, en version anglaise, d'après les notes prises par un auditeur américain.

1854 janvier

En décembre 1853, Bernard était sur la bonne piste : le sang ayant subi l'action de l'oxyde de carbone ne lui paraît pas absorber l'oxygène. En janvier 1854, une expérience le déroute et il abandonne provisoirement ce sujet de recherches.

avril

A. Chenot prétend que l'oxyde de carbone se transforme dans le sang en acide carbonique produisant de ce fait une désoxydation mortelle.

seconde
moitié
de l'année

W.F. Atlee publie à Philadelphie le cours de C. Bernard sur les propriétés du sang. Première mention imprimée des expériences bernardiennes sur l'oxyde de carbone.

1855 vers la fin de l'année	E. Fernet publie la description d'un appareil pour mesurer les gaz contenus dans le sang. Comme plus tard L. Meyer, Fernet s'inspire des méthodes analytiques de Bunsen. C. Bernard prépare son cours sur les substances toxiques et médicamenteuses. Expérience dite fondamentale le sang qui, précédemment, a été exposé à l'oxyde de carbone absorbe cinq fois moins d'oxygène que le sang normal. Aucune publication.
1856 avril	Cours de C. Bernard sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Bien que ceccours ait débuté le 29 février pour se terminer le 27 juin, toutes les leçons concernant l'intoxication oxycarbonée eurent lieu en avril. Description de l'expérience dite fondamentale dans la leçon du 16 avril. Le mécanisme de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone est expliqué à la lumière des expériences <u>in vitro</u> et <u>in vivo</u>. Ce gaz tuerait en empêchant les globules de respirer. Le texte de ces leçons sera publié avec un an de retard. Dans le laboratoire de Bunsen à Heidelberg, L. Meyer commence ses recherches sur la quantité absolue de gaz contenus dans le sang.
1857 janvier février mars	G. Tourdes affirme que l'oxyde de carbone est un agent anesthésique. G. Harley démontre que la quantité d'oxygène contenue dans le sang est supérieure au maximum de sa solubilité dans le plasma et que la matière colorée des globules peut fixer l'oxygène (dans les expériences <u>in vitro</u>). L. Meyer publie les résultats des premières mesures correctes de la quantité de gaz contenus dans le sang. L'oxygène et l'acide carbonique ne peuvent pas se trouver dans le sang à l'état de simple solution, car leur absorption ne varie pas avec la pression selon les exigences des lois physiques. F. Hoppe entreprend et publie sans tarder ses premières recherches sur le mécanisme physiologique de l'intoxication oxycarbonée. Le Dr Wolff ayant attiré son attention sur la couleur particulière du sang oxycarboné, Hoppe expérimente <u>in vitro</u> et arrive à la conclusion que l'oxyde de carbone empêche l'hématoglobuline d'être porteuse d'oxygène. Les hématies ont plus d'affinité chimique pour le CO que pour l'O₂.

1857	avril	C. Bernard signe l'Avant-propos et fait la dernière révision de ses <u>Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses</u> , recueillies par A. Tripier
	été	Publication des <u>Leçons</u> de Bernard. Son cours de 1856 paraît enfin en librairie. Publication des recherches d'E. Fernet sur les gaz du sang.
1858	janvier-février	Début du cours de C. Bernard au Collège de France sur les propriétés des liquides de l'organisme. Réflexions sur les changements de couleur du sang.
	mars	C. Bernard découvre et expose à ses auditeurs au Collège de France un nouveau procédé analytique permettant de mesurer la quantité d'oxygène dans le sang. L'oxyde de carbone déplace l'oxygène du sang "volume à volume".
	avril	C. Bernard utilise l'oxyde de carbone dans les expériences sur la respiration des tissus. Parution du second article de Hoppe sur l'intoxication oxycarbonée. Expériences sur le sang humain.
	juillet	Thèse de L. Meyer sur l'intoxication oxycarbonée. Ce gaz doit se trouver dans le sang en combinaison chimique, lié à la même substance que l'oxygène dans le sang normal. Le CO déplace l'O ₂ du sang "volume à volume".
	septembre	Publication du mémoire de C. Bernard sur l'emploi de l'oxyde de carbone pour déterminer les proportions d'oxygène dans le sang. L. Meyer envoie à la rédaction de la revue <u>Zeitschrift für rationelle Medizin</u> la version allemande de sa thèse sur l'intoxication oxycarbonée. Ce texte sera publié au début 1859.
	décembre	C. Ludwig et I. Setchenov améliorent les méthodes de Meyer et de Fernet pour mesurer les gaz du sang.

1859 début de l'année	Publication des <u>Leçons sur les propriétés ... des liquides de l'organisme</u> ; c'est le cours professé par C. Bernard pendant l'hiver 1857-1858. La Préface de cet ouvrage est signée en novembre 1858. Publication de la traduction allemande du mémoire de C. Bernard sur l'emploi analytique de l'oxyde de carbone.
1862	Dans le laboratoire de Ludwig, I.P. Sczelkow mesure la quantité de gaz dans le sang. F. Hoppe décrit sa première observation du spectre d'absorption de l'oxyhémoglobine. Le sang oxycarboné donne la même image spectroscopique que le sang oxygéné.
1863 janvier	F. Holmgren définit le concept de pression partielle de l'O₂ et du CO₂ ; il étudie les conditions de la dissociation de l'oxyhémoglobine. Thèse de F. Nawrocki sur la méthode de C. Bernard (détermination de la quantité d'oxygène du sang en le déplaçant par l'oxyde de carbone). Il démontre que cette méthode est au moins aussi bonne que celle de Setchenov.
1864	G.G. Stokes décrit le spectre d'absorption de l'hémoglobine réduite (raie de Stokes). F. Hoppe-Seyler publie ses recherches fondamentales sur les propriétés optiques et chimiques de l'hémoglobine. Il définit la terminologie des pigments sanguins, découvre à son tour la raie de Stokes, isole l'hémoglobine oxycarbonée à l'état cristallin, obtient et décrit la méthémoglobine. V.I. Pokrowsky affirme que, dans l'intoxication oxycarbonée, une partie de ce gaz délétère se transforme en acide carbonique et se trouve ainsi expulsée de l'organisme. W. Preyer étudie l'absorption et l'élimination de l'acide carbonique du sang. W. Kühne utilise l'exsanguino-transfusion pour sauver la vie des chiens empoisonnés par l'oxyde de carbone.

1865 janvier	F. Hoppe-Seyler découvre la différence entre le spectre de l'oxyhémoglobine et celui de l'hémoglobine oxycarbonée. Description d'une preuve très sensible de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone. Nouvelle preuve de la grande affinité de l'hémoglobine pour le CO.
	F. Hoppe-Seyler décrit sa méthode de détermination colorimétrique de l'hémoglobine. Détection du CO par la phénylhydrazine.
mars	C. Ludwig publie une mise au point des investigations sur les gaz du sang faites sous sa direction à Vienne
printemps	Parution de la deuxième édition, revue et mise à jour du Manuel d'analyse physiologique de Hoppe-Seyler. Cours de Bernard à la Sorbonne sur les propriétés du sang.
août	Parution de l' <u>Introduction</u> de C. Bernard.
automne	A. Eulenburg observe que, dans certaines conditions, l'oxygène peut chasser du sang intoxiqué une petite quantité d'oxyde de carbone. Kühne confirme cette observation.
octobre	L. Hermann constate que l'hémoglobine possède une très grande affinité pour le dioxyde d'azote ; ce gaz chasse le CO de l'hémoglobine oxycarbonée. C. Bernard tombe malade et arrête ses expériences.
novembre	Selon Pokrowsky, dans l'intoxication oxycarbonée le surplus d'acide carbonique serait un facteur physiopathologique plus néfaste que l'absence d'oxygène.

Présentation schématique
de la démarche intellectuelle de C. Bernard

Le tableau chronologique que nous venons de brosser n'est intéressant que dans la mesure où il aide à mieux comprendre le cheminement lent et sinueux de la pensée scientifique en général et des idées de Claude Bernard en particulier.

Nous croyons avoir déjà suffisamment montré à quel point les chercheurs dans les divers laboratoires étaient, vers le milieu du siècle dernier, au courant de ce qu'on faisait et de ce qu'on pensait en dehors de leurs propres institutions.

Il nous faut maintenant tirer une leçon de nos analyses historiques et soumettre le schéma proposé par Claude Bernard dans son Introduction à une confrontation avec les faits tels qu'ils ressortent d'un examen détaillé des sources primaires.

Le schéma bernardien fut accepté sans méfiance et sans critique par presque tous les historiens des sciences qui se penchèrent sur cet exemple de l'activité créatrice. Les rares auteurs qui dévièrent de la présentation stéréotypée ne firent qu'introduire des complications et des aberrations nouvelles. Et pourtant, tout comme Bernard lui-même, ils ne désiraient que rendre plus logique et plus simple le fil de leur récit. C'est le cas, par exemple, de Foster qui mentionne, comme une étape décisive de la découverte bernardienne, l'expérience de la transfusion du sang oxycarboné (avant 1857 !), ce qui est une supposition anachronique¹. De même, Hahn voit comme obstacle sur le chemin de Bernard l'hypothèse de Chenot, mais au moment où cette hypothèse n'a pas encore été formulée².

Particulièrement déconcertante nous paraît l'opinion de Justin

1. FOSTER, Claude Bernard (1899), p. 154-156.

2. HAHN, "Claude Bernard ..." (1880), p. 84-85.

Godart. D'après lui, Bernard "était arrivé, non pas expérimentalement, mais logiquement" à l'explication du mécanisme de l'intoxication oxy-carbonée¹. Comme s'il y avait une contradiction entre l'expérimentation et la logique, et comme si Bernard avait fait sa découverte par une pure déduction, par spéculation philosophique.

Voici maintenant le schéma proposé par Claude Bernard accompagné de celui qui ressort de notre analyse :

	SCHEMA PROPOSE PAR CLAUDE BERNARD	SCHEMA RESSORTANT DE NOTRE ANALYSE
Vers 1846	Expérience "pour voir". <u>Première observation</u> : la coloration rutilante du sang veineux des animaux empoisonnés par l'oxyde de carbone. Aucune explication de cette observation (jusqu'en 1856).	Expérience "pour voir". <u>Première observation</u> : la coloration rutilante du sang veineux ..., mais Bernard n'est pas le premier à avoir fait cette observation. Il ne connaît pas encore les travaux de ses prédécesseurs. Donc, sur le plan personnel, c'est une observation originale. <u>Deuxième observation</u> : les animaux tués par l'acide prussique ont aussi le sang veineux rutilant. D'où la <u>première hypothèse de travail</u> : analogie entre l'action de deux poisons ; l'un ne donnerait-il pas l'autre en se transformant dans l'organisme ? Aucune explication de la couleur rutilante du sang veineux (jusqu'en 1853).

1. Voir BERNARD, Lettres beaujolaises (1950), p. 220.

Hiver 1853-1854

Nouvelles expériences.
Point de départ : expériences in vitro sur les échanges des gaz entre le sang et son milieu externe.

Troisième observation : le sang ayant subi l'action de l'oxyde de carbone demeure rutilant malgré une exposition prolongée à l'air ou au gaz carbonique ; il paraît que son pouvoir d'absorber l'oxygène est diminué. Toutefois, en janvier 1854, une expérience contredit cette conclusion : le sang traité par l'oxyde de carbone ne semble pas avoir perdu son pouvoir de fixer l'oxygène. Ce n'est qu'une expérience mal faite.

Première hypothèse sur le mécanisme de l'action toxique de l'oxyde de carbone : la couleur du sang provient du degré de l'oxydation de la "matière colorée" dans les globules ; l'intoxication est due au fait que ce gaz délétère empêche les globules d'absorber ou d'exhaler l'oxygène ; le phénomène primaire semble être l'arrêt de la "désartérialisation" du sang et non pas celui de l'hématose.

Hiver 1855-1856

Reprise des recherches sur l'intoxication oxycarbonée.

Première hypothèse : la couleur rutilante du sang est en rapport avec la présence de l'oxygène en forte proportion ; l'oxyde de carbone empoisonne en empêchant cet oxygène de se changer en acide carbonique dans les capillaires. Ce fut une idée préconçue : elle mène à la recherche de la quantité d'oxygène dans le sang rutilant et provoque ainsi l'observation suivante.

Deuxième observation : un courant d'hydrogène chasse l'oxygène du sang normal mais il ne déplace pas l'oxygène d'un sang rutilant qui provient d'un animal empoisonné par l'oxyde de carbone.

Deuxième hypothèse : (suggérée par la deuxième observation) : l'oxyde de carbone chasse l'oxygène des globules rouges.

Reprise des recherches sur l'intoxication oxycarbonée
Reprise de la première hypothèse.

Ni les notes manuscrites ni les publications de Bernard antérieures à 1858 ne contiennent des allusions à l'expérience concernant l'action de l'hydrogène sur le sang d'un animal intoxiqué. Une telle expérience paraît extrêmement improbable parce que, à cette époque, Bernard est convaincu que le courant d'hydrogène déplace seulement le gaz carbonique (et non pas l'oxygène) du sang. Dans le texte de sa présentation schématique (de 1865), il pense probablement à un courant d'hydrogène dans la pompe à vide, méthode analytique qu'il connaîtra - après 1857 !

1855-1856

Confirmation expérimentale de la deuxième hypothèse par l'"empoisonnement artificiel". Les expériences avec l'exposition du sang in vitro aux divers gaz sont instituées dans un but précis : montrer si l'oxyde de carbone chasse l'oxygène ou non.

Expériences quantitatives avec exposition du sang veineux et artériel aux divers gaz in vitro. Cependant, ces expériences ne visent pas à la confirmation d'une hypothèse préalable mais sont instituées d'après le modèle expérimental utilisé dans les recherches bernardiennes concernant l'influence du sucre sur la capacité absorbante du sang pour l'oxygène. Le véritable point de départ de ces expériences est l'application de la méthode de "digestion artificielle" aux problèmes posés par les découvertes de Regnault et Reiset sur le quotient respiratoire.

Quatrième observation : L'oxyde de carbone déplace l'oxygène du sang, produit son exhalation et, encore longtemps après, diminue d'environ cinq fois la propriété qu'a le sang d'absorber l'oxygène.

Deuxième hypothèse : l'oxyde de carbone empoisonne parce qu'il chasse l'oxygène des globules rouges et ne peut plus être déplacé lui-même par l'oxygène de l'air. Toutefois, cette hypothèse n'est pas immédiatement formulée d'une manière claire et non ambiguë, car la rutilance paraît toujours comme un signe de la présence de l'oxygène.

1857		Bernard se libère définitivement du préjugé que le sang ne peut être rouge sans la présence d'oxygène. La deuxième hypoghèse est maintenant formulée d'une manière précise. Il faut souligner que cette hypothèse se présente comme une <u>conclusion</u> tirée des résultats des expériences <u>in vitro</u> ; elle ne les précède pas. Bernard prend connaissance des recherches de Hoppe. Le sang ayant subi une hémolysé réagit <u>in vitro</u> à l'intoxication oxycarbonée comme un sang avec des globules intacts ; l'oxygène se combine chimiquement avec l'hématoglobuline ; donc, c'est également là qu'agit l'oxyde de carbone. Cette action est l'expression d'une affinité chimique particulière. <u>Cinquième observation</u> : il existe une relation quantitative précise, volume à volume, entre l'oxyde de carbone absorbé et l'oxygène exhalé par le sang.
1862-1865	Recherches de Hoppe-Seyler : l'oxyde de carbone forme une combinaison chimique définie avec l'hémoglobine.	Recherches spectroscopiques de Hoppe-Seyler. Preuves de l'existence de l'hémoglobine oxycarbonée et de sa stabilité plus grande que celle de l'oxyhémoglobine.

Théorie finale : l'oxyde de carbone se combine plus fortement que l'oxygène avec l'hémoglobine du globule rouge du sang.

De l'"Introduction" (1865)
au "Rapport" (1867)

Au printemps 1865, pendant que, dans l'établissement typographique de Crété à Corbeil, l'éditeur parisien Baillière faisait imprimer l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, Claude Bernard offrait aux étudiants de la Faculté des Sciences une dernière mise au point sur la physiologie du sang, notamment sur "les fonctions des globules relatives à la respiration et au transport des gaz de l'atmosphère dans le sang". Dans un exposé scolaire et assez sec, après avoir expliqué sa notion du "milieu intérieur", décrit les divers liquides de l'organisme et indiqué la composition du sang, Claude Bernard informe les étudiants qu'on ne connaît pas encore l'origine des globules sanguins mais que, heureusement, les physiologistes ont réussi à élucider leurs fonctions¹. Les passages de ces leçons ayant trait à l'intoxication oxycarbonée et aux phénomènes respiratoires, contiennent des idées qui nous sont familières par la connaissance des publications antérieures de Bernard. Parmi les quelques rares détails qu'on ne trouve pas ailleurs, nous avons relevé ce raisonnement spécieux en faveur de la "vitalité propre" des globules rouges :

"Ce qui prouve péremptoirement que les globules du sang sont des parties vivantes, des organismes élémentaires, et non pas seulement des produits organiques, c'est qu'ils s'empoisonnent. En effet, on ne peut empoisonner que ce qui vit, puisque l'empoisonnement consiste dans la destruction de la vie ; on pourra bien modifier la composition et par la suite les propriétés des produits organiques, mais on ne les empoisonnera jamais, car il n'est pas possible de détruire en eux une vie qui n'y existe pas. Or, les globules du sang subissent un véritable empoisonnement sous l'action de certains gaz, l'oxyde de carbone notamment..."²

1. BERNARD, "Cours de Physiologie générale..." (1865-1866), p. 4-15

2. Revue des cours scientifiques, 1865-1866, p. 12.

D'une part, ce raisonnement suppose déjà ce qu'il veut prouver, et, d'autre part, il est en désaccord avec les idées générales de Claude Bernard sur les caractéristiques fondamentales de la vie.

Entre l'automne 1865 et l'été 1867, l'activité scientifique de Bernard fut entravée par une maladie grave et par une crise conjugale pénible.

Deux ans après avoir publié son Introduction, Claude Bernard se vit dans l'obligation de passer en revue l'ensemble de ses travaux. A la demande du Ministre de l'Instruction publique, il devait préparer un Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France. Sans fausse honte Bernard considéra que rien ne pouvait mieux illustrer l'état de la physiologie en France qu'un exposé systématique de sa propre pensée et de ses propres recherches.

Dans le Rapport de Claude Bernard, la partie consacrée à la physiologie du sang occupe une place de choix, ce qui se comprend aisément du fait que toute la disposition de cet ouvrage est dominée par la notion de "milieu intérieur". C'est dans le cadre de ce concept que Bernard présente maintenant le rôle physiologique des globules rouges. Dans ses déductions, il utilise adroitement la position intermédiaire de ces globules qui sont structurés et qui, en même temps, font partie du sang, c'est-à-dire d'un liquide organique par excellence. Il est impossible de sous-estimer le rôle des globules quand on pense, comme Bernard, que les phénomènes chimiques du milieu intérieur, de même que les propriétés vitales des tissus, ont besoin du contact de l'air, et particulièrement de la présence de l'oxygène, ce que seule l'activité des hématies peut assurer.

"Ces éléments respiratoires - écrit Claude Bernard - circulent avec le sang et viennent alternativement absorber l'oxygène au contact de l'air, à la surface des poumons, pour l'emporter ensuite dans la profondeur du milieu intérieur, au contact des éléments histologiques fixes des tissus vivants. Tous ces éléments peuvent ainsi respirer et vivre, semblables aux animaux fixés dans la mer qui respirent et vivent à la faveur de l'eau aérée qui passe au-devant d'eux. Les éléments respiratoires

res du sang, en portant l'oxygène dans le milieu liquide intérieur, président à la respiration, qui est, pour l'animal, la fonction la plus immédiatement indispensable de toutes¹."

Aujourd'hui, tout cela paraît évident au point de donner presque l'impression d'une certaine naïveté. Pour les lecteurs de l'année 1867, ce n'était pas, non plus, une nouveauté scientifique, mais la comparaison utilisée par Bernard avait néanmoins de quoi surprendre. La suite du texte de Bernard est le véritable credo des principaux physiologistes de son époque :

"Toutes les fonctions élémentaires des tissus sont finalement manifestées par des propriétés de matière. La physiologie générale doit donc rattacher la fonction respiratoire du globule rouge du sang à la propriété chimique innée que possède sa substance de se charger d'oxygène ...²"

Après une discussion sur les propriétés de l'hémoglobine et sur les caractères essentiels de la respiration, Bernard arrive à la conclusion suivante :

"Tous les phénomènes chimiques dans les organismes vivants élevés doivent être rattachés plus ou moins directement à la physiologie des globules rouges du sang. Ce sont en effet ces globules qui, par leur activité, règlent tous les phénomènes de respiration et de combustion, en ce sens qu'ils absorbent l'oxygène dans le milieu extérieur et le portent dans le milieu intérieur, qui est le théâtre de toutes les mutations chimiques de l'organisme³."

Les notes du "Cahier rouge" nous montrent que Bernard rêvait d'être un globule du sang, de se "promener la canne à la main dans le sang" pour voir les tissus vivre comme des animaux aquatiques⁴.

1. BERNARD, Rapport sur les progrès... (1867), p. 49.

2. Ibid., p. 49.

3. Ibid., p. 61.

4. BERNARD, Cahier de notes 1850-1860 (1965), p. 24 et 152.

Dans une note inédite et de date incertaine, Claude Bernard rappelle une expérience sur une grenouille intoxiquée par l'oxyde de carbone et en tire la conclusion que l'oxygène excite l'activité musculaire :

"L'expérience de la grenouille asphyxiée par l'oxyde de carbone dont le coeur est arrêté et se réveille au contact de l'air est très intéressante pour montrer que l'oxygène est nécessaire pour faire contracter le muscle ; c'est l'excitateur de la fermentation musculaire, car l'oxygène est l'excitateur de toutes les fermentations¹."

D'après Bernard, il se pourrait que l'oxygène ne serve pas seulement pour la combustion vitale mais qu'il agisse également comme un excitateur indispensable des tissus musculaires et nerveux. Esquissée dans quelques notes manuscrites², cette idée est développée dans le Rapport³. Contre l'opinion de Brown-Séquard, Bernard affirme que l'acide carbonique n'excite pas les tissus à fonctionner mais joue un rôle inverse, c'est-à-dire qu'il agit en ralentissant les fonctions pour favoriser les phénomènes nutritifs. La physiologie contemporaine ne confirme pas les opinions de Claude Bernard. Il faut dire que, du point de vue de la science actuelle, le problème paraît mal posé et mène à une confusion terminologique et conceptuelle.

Bernard a raison d'insister sur le fait que "l'absorption de l'oxygène par le globule rouge s'effectue par une véritable combinaison avec l'hémato-globuline"⁴. Il en donne deux preuves, toutes deux découvertes par lui-même : 1° l'augmentation de l'absorption en fonction de la température, et 2° l'impossibilité d'extraire l'oxygène du sang par l'acide pyrogallique injecté in vivo dans les veines d'un animal. Il cite d'une façon assez détaillée cette dernière expérience⁵, et, pour souligner sa priorité, renvoie le lecteur à ses Leçons sur les liquides de l'organisme. Malheureusement, Bernard oublie d'indiquer la page.

1. Ms. 31a, f. 125r.

2. Par exemple Ms. 2b, p. 57. Voir BERNARD, Pensées. Notes détachées (1937), p. 129.

3. BERNARD, Rapport sur les progrès ... (1867), p. 52-54.

4. Ibid., p. 50.

5. Ibid., p. 186.

Olmsted signale qu'il est inutile de feuilleter ce livre, car l'expérience en question ne s'y trouve pas. Certes, Bernard s'est trompé, mais à son détriment : la description de l'expérience avec l'acide pyrogallique fait partie d'un ouvrage plus ancien que les Leçons sur les liquides. Olmsted l'a trouvée dans les Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses¹.

Ayant bien montré l'intérêt des expériences in vitro "pour étudier les propriétés vitales des globules sanguins en dehors du corps vivant"² et ayant attiré l'attention du lecteur sur la nécessité du renouvellement constant du sang et sur le maintien d'une composition stable dans des conditions toujours changeantes, Claude Bernard ne se fatigue pas de parler, avec une prédilection certaine, de ses recherches sur l'intoxication oxycarbonée. L'historique est rapide et se borne aux auteurs français. Le mécanisme de l'intoxication est défini dans ces termes :

"L'oxyde de carbone n'empoisonne et ne tue le globule sanguin que parce qu'il contracte avec sa substance une union trop énergique, qui chasse l'oxygène qu'elle contient sans permettre à celui-ci de le déplacer à son tour. Les globules sanguins ainsi empoisonnés sont véritablement embaumés, et ils conservent pendant des semaines entières leur couleur rutilante. Le globule qui a été touché par l'oxyde de carbone ne renferme plus d'oxygène, mais il est en outre incapable d'en reprendre au contact de l'air. L'animal se trouve empoisonné par une véritable paralysie des éléments respiratoires de son sang ; ces éléments sont encore dans les vaisseaux mais ils circulent inertes et ont cessé de remplir leur fonction. Les globules du sang sont alors seuls atteints, et, autant qu'on peut le constater, l'oxyde de carbone n'agit directement sur aucun autre élément histologique. Le plasma sanguin lui-même paraît inaltéré, de sorte que l'oxyde de carbone pourrait servir à distinguer dans le sang les usages des globules des usages du plasma seul"³.

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 222. Voir OLMSTED, Claude Bernard physiologist (1938), p. 186-187.

2. BERNARD, Rapport sur les progrès ... (1867), p. 52.

3. BERNARD, Rapport sur les progrès ... (1867), p. 51.

La dernière phrase illustre bien la persévérance de Claude Bernard. Il n'oublie jamais que, pour le physiologiste, le poison doit être avant tout un outil de "dissection chimique", un moyen de séparation expérimentale des propriétés vitales beaucoup plus subtil que le scalpel. Dans deux notes manuscrites Bernard montre certaines autres possibilités d'utiliser l'oxyde de carbone comme outil d'analyse physiologique. Dans les deux cas que nous allons citer, le facteur commun est la suppression sélective de la fonction respiratoire des globules rouges.

Il faudrait, écrit Bernard, "étudier la mort des muscles chez les animaux entretenus par la respiration artificielle d'air chargé d'oxyde de carbone. Du sang privé d'oxygène circulera dans toutes les parties du corps. Comment alors mourront les divers tissus ? Les muscles se contracteront alors sous l'influence électrique sans oxygène. On ne pourra retirer aucune trace d'oxygène des muscles. Donc les muscles peuvent se contracter indépendamment de l'oxygène. Cependant, dans ce cas, il se forme de l'acide carbonique. Voir au réactif de Schutzensberger si on trouverait ce corps oxydant¹".

En une autre occasion, Bernard remarque que "Mosso croit que c'est le sang qui agit directement sur les parois vasculaires. Moi, je crois que le sang agit sur les nerfs et que les nerfs agissent ensuite sur les vaisseaux. Pour juger la question, il faudra priver un muscle du sang ou du moins des globules, car j'ai vu autrefois que du sang oxy-carboné injecté dans un muscle prive le nerf moteur de la faculté d'agir sur le muscle²".

Grâce à un usage habile de l'oxyde de carbone Claude Bernard arrive donc à faire des découvertes et des démonstrations physiologiques dont la portée ne nous échappe pas, bien qu'il ne soit pas indiqué d'en faire ici une analyse historique détaillée.

1. Ms. 2b, p. 43. Voir BERNARD, Pensées. Notes détachées (1937), p. 120.

2. Ms. 2b, p. 191. Voir Op. cit., p. 212.

En prouvant par la méthode expérimentale que l'oxyde de carbone agit sélectivement et exclusivement sur les globules rouges ou, plus exactement, sur la matière rouge de ces globules, Claude Bernard confirme une règle toxicologique générale qu'il chérit tout particulièrement : les poisons doivent avoir une action chimique précise et strictement localisée. Une action apparemment non locale se rencontre seulement chez les poisons qui agissent sur les éléments nerveux. Bernard est très satisfait de pouvoir constater que "le globule de matière verte végétale a aussi son poison". En effet, Boussingault avait trouvé que le mercure arrête l'activité chlorophyllienne des feuilles¹.

Dans son Rapport de 1867, Claude Bernard envisage tour à tour trois aspects positifs de ses expériences sur l'intoxication oxycarbonée. Tout d'abord, leur signification sur le plan théorique : la confirmation de la règle toxicologique que nous venons de rappeler et l'élucidation du rôle respiratoire des hématies.

Puis, écrit Bernard, "j'ai pensé que cette singulière propriété que possède l'oxyde de carbone de dégager l'oxygène du globule sanguin pourrait servir de principe pour un nouveau procédé d'analyse des gaz du sang qui aurait l'avantage d'être rapide et d'éviter les causes d'erreurs qui résultent de l'altération incessante du liquide sanguin. Mes prévisions ont été réalisées ; et ce procédé, déjà expérimenté par beaucoup de physiologistes, me paraît devoir obtenir une supériorité évidente sur tous les autres, surtout en le combinant avec l'emploi du vide²".

Bien entendu, il s'agit là de la méthode bernardienne publiée dans son mémoire du 6 septembre 1858, mais la dernière phrase de cette citation montre que Bernard a compris l'insuffisance du procédé primitif. Setchenov et Nawrocki lui ont bien fait sentir la nécessité de compléter sa propre méthode avec le procédé de Ludwig (emploi réitéré du vide).

1. BERNARD, Rapport sur les progrès ... (1867), p. 207.

2. Ibid., p. 52.

"J'ai fait construire - note Bernard - un appareil dans lequel on pourra combiner les deux méthodes et pratiquer avec exactitude des analyses des gaz du sang sur des petites quantités de liquides¹."

Cet appareil de Bernard a été construit par Alvergniat, fabricant d'instruments à Paris. Le nouveau préparateur de Bernard, Nestor Gréhan, l'a modifié en ajoutant un dispositif particulier pour faciliter le chauffage du liquide et mettre les gaz à l'abri de la mousse. Le fonctionnement de cet appareil est expliqué dans une communication de Gréhan et dans une leçon de Paul Bert².

La méthode de Bernard, développée par Nawrocki et perfectionnée encore par quelques astuces techniques de Gréhan, n'est pas vraiment supérieure aux méthodes allemandes (par exemple à la pompe améliorée qui a été mise au point cette même année 1867 par C. Ludwig et A. Schmidt s'il s'agit de connaître la capacité et la saturation du sang, mais il en va tout autrement s'il faut déterminer le rapport entre l'oxygène et l'acide carbonique dans le sang à un endroit du corps et à un moment précis. Comme l'a bien remarqué le physiologiste américain Austin Flint (1812-1886), c'est par le procédé de Claude Bernard qu'on a pour la première fois réussi à mesurer correctement les proportions des gaz du sang dans des conditions physiologiques variables³.

Enfin, le troisième avantage des expériences sur l'intoxication oxycarbonée réside, pour Claude Bernard, dans leur application clinique, au chevet du malade. Il sera dorénavant possible, dit-il, de mieux comprendre la séméiologie de cet empoisonnement qui "se manifeste d'abord avec les symptômes de l'hémorragie pure et simple⁴". Bien qu'il demeure très sceptique en ce qui concerne les moyens thérapeutiques, Bernard nourrit un certain espoir. Il faudrait, écrit-il, "détruire la combinaison de l'oxyde de carbone avec l'hémato-globuline", or

1. Ibid., p. 187.

2. Voir les Comptes rendus de la Société de Biologie, 1869, p. 329, et BERT, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration (1870), p. 101-104.

3. FLINT, "Claude Bernard and his physiological work" (1878), p. 167

4. BERNARD, Rapport sur les progrès ... (1867), p. 51.

"jusqu'à présent on n'a rien trouvé qui remplisse cette indication¹". La respiration artificielle est utile car - d'après Bernard - elle facilite la fonction des globules restés sains. "Quand l'empoisonnement a été complet ... la mort de l'organisme est irrévocable²".

"Mais - s'empresse d'ajouter Bernard dans une note explicative - s'il est vrai que tous les éléments du corps soient restés sains moins les globules du sang, ceux-ci étant mobiles, on a la ressource de les enlever et de les remplacer par d'autres ; la transfusion sera finalement le seul remède. L'expérience a confirmé ces idées. On fait revivre par ce moyen des animaux empoisonnés par l'oxyde de carbone, et des hommes asphyxiés par le charbon ont pu être sauvés par le même procédé. On voit donc encore par cet exemple que la physiologie générale est une science qui, bien qu'essentiellement spéculative, comme toutes les sciences pures, ne reste pas pour cela dans les régions contemplatives de l'observation ; par sa nature de science expérimentale, elle conclut toujours directement à l'action³."

Travaux des disciples :

Elie de Cyon et Paul Bert

En décrivant l'action des gaz du sang sur le système nerveux intracardiac, l'illustre physiologiste russe Elie de Cyon (1842-1912) fait état de ses propres expériences "exécutées en 1867 dans le laboratoire de Claude Bernard".

Cyon "saturait le sérum qui circulait dans le coeur tantôt d'acide carbonique, tantôt d'oxygène, tantôt enfin d'un gaz indifférent. Afin d'accentuer les effets de ces gaz, Cyon, en outre, entourait le coeur

1. Ibid., p. 186.

2. Ibid., p. 52.

3. Ibid., p. 186. - Dans les notes de Bernard se trouvent quelques extraits de publications allemandes sur la réanimation des personnes asphyxiées ; il y est notamment question des essais de Kühne, de Cohnheim et de Martin "qui pratiqua la transfusion avec du sang non défibriné" (Ms. 31a, f. 131-135).

d'une atmosphère du gaz qu'il s'agissait d'étudier. Ces expériences ont démontré que la présence de l'oxygène dans le sang est indispensable pour que les contractions du coeur puissent s'accomplir d'une manière rythmique régulière, c'est-à-dire pour qu'il puisse exécuter un travail utile. Le coeur dont le sérum est saturé d'un gaz indifférent et qui, de plus, est entouré du même gaz, s'arrête après quelques faibles contractions. Il suffit de remplacer le gaz indifférent par l'oxygène, ou même par l'air ordinaire, pour restaurer les battements réguliers du coeur. D'après Cyon, l'oxygène libre n'est pas indispensable pour le travail régulier du muscle cardiaque, mais sert d'excitant aux centres nerveux automatiques du coeur¹".

Nous trouvons dans ce texte l'écho des idées que Claude Bernard avait exposées dans certaines leçons et tout particulièrement dans son Rapport de 1867. Les leçons du physiologiste parisien sur les circulations locales et sur le rôle "excitateur" de l'oxygène aidèrent certainement Cyon à imaginer et à réaliser des expériences prouvant l'influence des facteurs chimiques sur la régulation cardiaque.

Elie de Cyon était venu en France après avoir découvert et étudié, dans les laboratoires de Ludwig et de du Bois-Reymond, les nerfs accélérateurs et le nerf dépresseur du coeur². Ces travaux, poursuivis dans le laboratoire du Collège de France par des recherches sur l'activité cardiaque en relation avec les gaz du sang et diverses substances toxiques et médicamenteuses, plurent tellement à Bernard qu'il demanda leur couronnement par l'Académie des Sciences.

Ainsi, le 31 mars 1868, Bernard écrivit à Cyon, qui se trouvait alors à Vienne, sur le chemin du retour vers sa patrie :

"Hier, j'ai lu à l'Académie le rapport sur le Prix de physiologie expérimentale pour l'année 1867. La chose est votée et le Prix vous est

1. CYON, Les nerfs du coeur (1905), p. 26-27.

2. Pour la biographie de Cyon, voir KAGAN, "Elie de Cyon, physiologiste et diplomate" (1965), p. 149-154, et KOSHOTOYANC, Otcherki... (1946). - Pour ses rapports avec Bernard, cf. DELHOUME, "Claude Bernard et Elie de Cyon" (1957), p. 1439, etc.

décerné à l'unanimité par la Commission ... Avez-vous l'intention de revenir à Paris cet été ? Quant à moi, j'ai l'intention de quitter Paris vers le mois de juillet pour aller passer le reste de l'été à la campagne et achever, s'il se peut, de rétablir ma santé¹."

Le 17 juillet de la même année, Bernard se trouvait encore à Paris, d'où il écrivit à son collègue russe :

"Je pars actuellement pour la campagne où je compte passer le reste de l'été. J'espère qu'à mon retour, ma santé encore plus raffermie me permettra de reprendre tous mes travaux interrompus depuis si longtemps. C'est un bonheur après lequel je soupire bien ardemment ... Il est question en effet de me faire un grand laboratoire au Collège de France. Mais le ministre attend que les chambres lui donnent de l'argent. C'est en ce moment que ces choses se discutent à propos du budget, et il est probable que tout cela aboutira à quelque chose d'utile pour la science. Ce ne sera, je pense, qu'à mon retour que la construction de mon laboratoire pourra être réellement mise en train. J'ai déjà communiqué un plan et si vous pouvez m'envoyer sans difficulté ceux de quelques laboratoires allemands, je vous en serai très obligé. M. Wurtz voyage, du reste, en Allemagne actuellement par mission ministérielle pour visiter les laboratoires. Mais il est probable qu'il portera plus spécialement son attention sur les laboratoires de chimie²."

En 1867 et tout au début de 1868, plusieurs savants français avaient entrepris une action vigoureuse pour l'amélioration des laboratoires scientifiques. Publié comme un document officiel, le Rapport de Bernard est déjà significatif à ce sujet. L'illustre professeur y constate avec amertume que, à la Faculté des Sciences, "pendant dix ans je n'ai eu ni préparateur ni laboratoire" et que le laboratoire de la médecine expérimentale du Collège de France ne peut pas être décemment comparé aux

1. Dossier "Bernard" dans les Archives de l'Académie des Sciences. La convalescence de Bernard fut longue. Deux semaines après cette lettre à Cyon, les frères Goncourt rencontrèrent Bernard à un grand dîner et notèrent "le masque d'un homme qu'on a retiré du tombeau". Les cahiers bernardiens de cette époque montrent que la réflexion a remplacé presque complètement l'expérimentation.

2. Arch. Acad. des Sciences.

"beaux et bons laboratoires" d'Allemagne. Pasteur écrivit un article emphatique et virulent sur le "budget de la science"; en rappelant dans quel local indigne, "demi-cave, demi-sépulcre", était réduit à vivre le plus grand physiologiste de la France et du monde¹. L'opinion publique fut émue et Napoléon III et son ministre Duruy décidèrent d'intervenir. On demanda à Pasteur, à Bernard, à Saint-Claire Deville et à Milne-Edwards des propositions concrètes et on envoya Wurtz en Allemagne pour avoir des renseignements précis sur les institutions scientifiques de ce pays. Le 16 mars 1868, Claude Bernard rédigea une note sur l'enseignement supérieur et sur l'organisation des laboratoires en France. Cette note est adressée à l'Empereur et témoigne d'un optimisme que la suite des événements ne justifiera pas².

Voici ce que raconte Elie de Cyon :

"Il y aura bientôt quarante ans que le célèbre chimiste Würtz, rendant compte d'une visite faite aux laboratoires de l'Allemagne, critiqua vivement le triste état des laboratoires scientifiques en France. Il insistait particulièrement sur la cave humide, dans laquelle Claude Bernard avait ruiné sa santé, tandis qu'il enrichissait la physiologie de toutes ses glorieuses et fructueuses découvertes. La brochure de Würtz produisit une douloureuse impression en France. L'émotion gagna même les Tuileries. A l'invitation de Napoléon III de lui exposer toute

1. Voir VALLERY-RADOT, La vie de Pasteur (1914), p. 215-218.

2. C'est le 16 mars 1868 que, à l'occasion d'une fête aux Tuileries en l'honneur du Prince impérial, Napoléon III eut un entretien avec Bernard, Pasteur et quelques autres savants. Le manuscrit original de cette note de Bernard fut offert en vente par l'antiquaire Kraus de New York (voir le catalogue de cette maison : H.P. KRAUS, Autographs, List no. 199, New York, 1969, p. 33). D'après la description donnée dans ce catalogue, Bernard insiste sur la différence entre l'enseignement et la recherche scientifiques; il propose différentes mesures pour améliorer et faciliter la recherche dans les établissements d'enseignement supérieur à Paris et en province. Le manuscrit comporte des notes marginales, rédigées probablement par le ministre Victor Duruy. Le commentateur souligne que les chercheurs offrant les qualités de Bernard sont exceptionnels et qu'ils ne doivent pas être traités de la même manière que le corps professoral dont la tâche principale est l'enseignement.

la vérité sur les accusations de Würtz, Claude Bernard répondit : "Sire, ce que le gouvernement français fait pour la physiologie est tout simplement misérable", et il exposa dans quelles pénibles circonstances Magendie et lui avaient travaillé au Collège de France et Longet à l'Ecole de Médecine. La promesse d'une donation de 400 000 francs pour la construction d'un laboratoire de physiologie fut le résultat de cet entretien. Claude Bernard consentit au sacrifice d'échanger sa chaire à la Sorbonne contre celle du Muséum, qui seul disposait de l'emplacement nécessaire. Je tiens ces détails de Claude Bernard qui, tout heureux de la promesse impériale, me pria de lui envoyer des plans de laboratoires allemands, qu'il désirait étudier avant de commencer la construction du sien. Hélas, une fois au Muséum, Claude Bernard, au lieu des 400 000 francs n'en reçut que 40 000, qui suffirent à peine à installer le petit chalet ...¹⁾

Ainsi eut lieu une transaction assez étrange, inventée par le ministre Duruy, d'une part pour des raisons d'ordre budgétaire et, d'autre part, pour résoudre certains problèmes politiques et personnels concernant Brown-Séquard et Bert. La chaire de Physiologie générale fut transférée de la Sorbonne au Muséum d'Histoire naturelle, tandis que la chaire de Physiologie comparée du Muséum était donnée en échange à la Sorbonne. Le titulaire de cette dernière chaire, Flourens, venant de mourir, ce poste fut confié à Paul Bert. Cela offrait à Claude Bernard un triple avantage : sa succession à la Faculté des Sciences assurée par un disciple fidèle, un nouveau laboratoire mis à sa disposition au Muséum et une orientation de plus en plus générale de ses recherches et de ses cours mieux justifiée. Désormais, la plupart des investigations sur les gaz du sang et sur l'intoxication oxycarbonée allaient être menées au Muséum et non pas au Collège de France.

Avant d'être nommé professeur à la Sorbonne, Paul Bert (1833-1886) fit au Muséum d'Histoire naturelle un cours sur la physiologie comparée

1. CYON, Les corps du cœur (1909), p. XI-XII.

de la respiration. Publié sous forme de livre, ce cours est dédié "au professeur Claude Bernard"¹.

Elève de deux maîtres, Gratiolet et Claude Bernard, Bert disait avoir eu l'heureuse fortune d'être habitué par eux à considérer les faits naturels du point de vue spéculatif et du point de vue expérimental. Le naturaliste lui avait appris à considérer les problèmes de la vie en variant les animaux et en étudiant leurs diversités spécifiques. Le physiologiste lui avait enseigné à approcher les problèmes de la vie en variant les conditions d'existence d'un être déterminé. En conciliant adroitement la méthode de Bernard et celle de Gratiolet, Bert présenta dans son cours une physiologie de la respiration que l'on peut qualifier à la fois de générale et de comparée. Du point de vue expérimental, il avait contribué au progrès de la connaissance du rôle respiratoire du sang surtout par deux expériences originales. Pour voir si la présence des globules intacts était nécessaire pour le maintien des échanges gazeux dans le milieu intérieur d'un être vivant, Bert fit la transfusion d'une solution d'oxyhémoglobine aux chiens rendus exsangues (1868). Dans ses expériences "la solution d'oxy-hémoglobine dans le sérum non seulement n'a pas suffi à entretenir même pendant un temps la vie des éléments anatomiques, mais semble, au contraire, avoir hâté la mort"². Bert fut ainsi le premier à montrer que l'existence de globules sanguins figurés est une condition indispensable pour la conservation des propriétés vitales.

La seconde contribution de Bert concerne les conditions de l'asphyxie d'un animal placé en vase clos. Il s'agit là d'un élargissement des expériences de Magendie et de Bernard. Bert démontra l'importance de la température ambiante et de la pression partielle du gaz carbonique³.

1. Ce cours de Paul Bert eut lieu du 6 janvier au 1^{er} avril 1868, mais la publication en fut retardée. Cf. BERT, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration (1870).

2. BERT, Op. cit., p. 94-98.

3. Ibid., p. 498-525. - Une appréciation de ces expériences de Bert se trouve dans BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 372-373.

Travaux des disciples :

Nestor Gréhan

Le collaborateur de Bernard qui s'intéressa le plus aux problèmes de l'intoxication oxycarbonée et des gaz du sang fut certainement Nestor Gréhan (1838-1909). Docteur en médecine, féru de chimie et bon constructeur d'appareils scientifiques, Gréhan, tout comme autrefois Bernard, renonça à la pratique médicale pour le travail dans un laboratoire de physiologie. Il fut le préparateur de Claude Bernard à la Faculté des Sciences (1865), puis au Collège de France (1866-1867) et, enfin, au Muséum (à partir de 1868), institution où il deviendra plus tard professeur de physiologie comparée¹.

Dans le fonds bernardien du Collège de France il existe un volumineux cahier d'expériences rédigé en grande partie par Gréhan². On y trouve d'abord, sous la date du 14 novembre 1867, les résultats d'une analyse chimique du sang. Nestor Gréhan préleva un échantillon du sang par cathétérisme du coeur droit d'un chien, puis il mesura son contenu gazeux, détermina le poids d'eau et le poids de résidu solide, en isola l'hémoglobine, etc.³. En janvier 1868, il reprend des recherches sur la composition chimique du sang. Sur une feuille attachée à ce cahier, Gréhan recopia, en langue allemande, la recette de Kühne pour obtenir l'hémoglobine cristallisée⁴.

Les expériences sur l'intoxication oxycarbonée furent exécutées entre les derniers jours de février et le début de juin 1868. Gréhan n'exposait pas le sang in vitro à l'oxyde de carbone mais faisait des empoisonnements in vivo, à l'aide d'une muselière ou en plaçant l'animal sous une cloche. Il utilisait des chiens et des lapins. L'originalité de ces expériences consistait dans la démonstration du fait que

1. Pour la vie et l'oeuvre de Gréhan, voir la notice nécrologique dans les Comptes rendus et Mém. de la Société de Biologie, 9^e série, t. 68, 1910, p. 567.

2. Ms. 12b. Cf. GRMEK, Catalogue des manuscrits de Claude Bernard, (1967), p. 228-232.

3. Ms. 12b, p. 1-6.

4. Ibid., p. 8-9 et la feuille attachée à la p. 9.

"la chaleur seule suffit pour chasser du sang l'oxyde de carbone combiné à l'hémoglobine¹". Chauffé dans le bain-marie jusqu'à 100°C, le sang d'un animal intoxiqué abandonnait une quantité notable d'oxyde de carbone.

Pour la détermination quantitative de ce gaz, Gréhant se servait d'un eudiomètre où le CO était absorbé par le protochlorure de cuivre (ou, dans la terminologie actuelle, le chlorure cuivrique). C'était certainement supérieur à la vieille pratique de Bernard qui mesurait l'oxyde de carbone en éliminant du mélange gazeux l'oxygène et l'acide carbonique. Dans la plupart des cas, il pouvait considérer la quantité d'azote comme constante, ce que lui permettait un calcul rapide de la quantité résiduelle de CO. Quand il fallait absolument connaître les proportions exactes de ces deux derniers gaz, Bernard faisait brûler de l'oxyde de carbone (par exemple avec une décharge électrique) en le transformant ainsi en gaz carbonique facilement mesurable.

Le compte rendu de certaines expériences de Gréhant se trouve sur des feuilles volantes qui étaient employées par Claude Bernard pour la présentation de ses leçons. En voici un exemple :

"Un lapin est introduit dans une cloche dont le volume est à peu près de 20 litres. On fait respirer à l'animal un mélange d'air et d'oxygène contenant une petite quantité d'oxyde de carbone. A l'aide d'une solution de potasse, l'acide carbonique exhalé est absorbé constamment. Au bout d'une heure 1/4, l'animal meurt. La composition des gaz contenus dans la cloche est : oxygène 16,5 ; acide carbonique 3,5 ; oxyde de carbone 0,8 ; azote 79,2. On ouvre l'abdomen du lapin et la veine cave inférieure ; on recueille du sang rouge. Volume de sang : 25 cc. Sur le liquide on fait le vide absolu à la température de 37°, puis on élève la température jusqu'à 100°. Volume des gaz recueillis : 7,6 cc ; absorption par la potasse 5 cc ; absorption par le protochlorure de cuivre (3 cc) 2 cc d'oxyde de carbone. - Ainsi le sang contenait

1. Ibid., p. 19-56 (en particulier p. 21) et 81-108.

deux centimètres cubes d'oxyde de carbone qui a été chassé de sa combinaison avec l'hémoglobine par une élévation suffisante de la température¹."

Claude Bernard ajouta de sa main : "Essayer si le sulfate de soude chassera l'oxyde de carbone de sa combinaison hémoglobinique."

En mars et avril 1868, Bernard et Gréhan expérimentèrent ensemble sur un sujet assez particulier et dont les résultats ne leur parurent pas mériter la publication. Ils firent agir l'oxyde de carbone sur des oeufs en incubation. Bernard s'était certainement souvenu des expériences analogues de Gaspard qui avait exposé des oeufs fécondés aux vapeurs de mercure. Dans les expériences de Bernard et Gréhan avec l'oxyde de carbone, une concentration d'environ 10 % tuait l'oeuf tout au début de son développement ; dans une atmosphère contenant environ 1 % de ce gaz, l'embryon pouvait se développer jusqu'à l'apparition de la circulation vitelline².

Après avoir pris connaissance des travaux de Lelorrain à Strasbourg³, Gréhan introduisit dans la pratique courante du laboratoire de Claude Bernard un procédé nouveau pour extraire rapidement et complètement l'oxyde de carbone du sang : il fallait traiter le sang avec l'acide sulfurique étendu, le chauffer légèrement et faire agir sur lui la pompe à vide⁴.

Le manuscrit 12b, conservé parmi les papiers de Claude Bernard au Collège de France, montre que Gréhan travailla avec un zèle accru en 1869 et en 1870 dans le laboratoire du Muséum d'Histoire naturelle, sur divers aspects de l'intoxication oxycarbonée : introduction de l'oxyde de carbone dans l'organisme animal par la voie endoveineuse et sous-cutanée, transfusion du sang intoxiqué, recherche du gaz dans les urines, application répétée de petites doses de poison, influence du CO sur les

1. Ms. 31a, f. 126.

2. Ms. 12b, p. 57-67.

3. LELORRAIN, De l'oxyde de carbone ... (1868).

4. Voir BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 132 et 530.

vers de terre, etc.¹ De toutes ses expériences, une seule fera l'objet d'une publication : la démonstration expérimentale de la très grande rapidité de l'absorption de l'oxyde de carbone par le poumon. Le sang artériel d'un chien qui respirait de l'air contenant 10 % de ce gaz, prélevé entre la 10^e et la 25^e seconde, contenait déjà 4 vol. % de CO, et après seulement 75 secondes le sang renfermait 18,4 vol. % de CO et à peine 4 vol. % d'oxygène².

Nouvelle orientation des recherches bernardiennes

En 1868 et 1869, un ingénieur militaire, le général Morin, fit au Conservatoire des Arts et Métiers à Paris une série d'expériences pour prouver l'insalubrité des poêles en fonte ou en fer. Il démontra qu'il existe, dans l'air qui passe sur de la fonte ou sur du fer chauffés à rouge, des quantités considérables d'oxyde de carbone. Pour élucider certains aspects physiopathologiques de ce problème d'hygiène, le général Morin fit appel à Claude Bernard qui, en effet, lui donna des conseils et l'aida dans quelques expériences avec exposition des animaux aux gaz émanant d'un poêle en fonte. La présence de CO dans le sang de ces animaux fut prouvée par le procédé de Gréhant. Comment faire pour débarrasser de ce gaz un organisme intoxiqué ? Le seul moyen que Bernard put alors proposer consistait tout simplement en une "exposition à l'air libre"³.

Bernard nota alors sur une feuille détachée : "Anémie des cuisinières, expériences sur les poêles en fonte avec le général Morin, analyse pour extraire l'oxygène - faire un livre complet, et trouver le remède"⁴.

Puis, il pensa qu'il serait utile de "faire un article dans la Revue"⁵

1. Ms. 12b, p. 192-203, 207-239, et 248-300.

2. GREHANT, "Sur la rapidité ..." (1870), p. 1182. Voir également BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 438.

3. Voir le texte de Morin dans l'Appendice de l'ouvrage de BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 528-530.

4. Ms. 31a, f. 138 et 139.

5. Il s'agit de la Revue des Deux Mondes dans laquelle Bernard a publié une étude sur le curare et plusieurs autres articles.

sur l'asphyxie par le charbon" et qu'il faudrait "traiter la question de savoir si la mort par l'oxyde de carbone est douloureuse. Considérations générales au sujet de la douleur. C'est le souvenir¹"

Plus tard, dans une leçon de 1870, Bernard précisera sa pensée à propos du problème suivant : la mort par asphyxie que provoque la vapeur du charbon s'accompagne-t-elle ou non de grandes souffrances ? Les opinions des médecins sont - dit-il - partagées et contradictoires. "Quant à moi, je crois qu'il est très difficile de se décider d'une manière absolue sur cette question de savoir si l'on souffre ou si l'on ne souffre pas dans ce genre de mort. La souffrance réelle, telle que nous nous la représentons, ne nous est donnée que par la conscience que nous en avons. Mais il est facile de comprendre que des malades peuvent cependant souffrir et ne pas s'en souvenir, si l'état morbide, dans lequel ils se sont trouvés au moment de leur souffrance, leur avait enlevé toute conscience et toute mémoire de ce qu'ils ont éprouvé²."

On songe à faire une comparaison entre le curare et l'oxyde de carbone. Pour Bernard, le premier rend la douleur d'autant plus atroce qu'il abolit les moyens de son expression, tandis que le second l'adoucît jusqu'à l'anéantir simplement parce qu'il supprime le souvenir.

Douloureuse ou non, l'intoxication oxycarbonée est souvent mortelle. Ainsi, l'intérêt de Claude Bernard se concentre de plus en plus sur les aspects thérapeutiques. "Trouver le remède !" Pour Bernard cela revient à dire qu'il faut d'abord établir avec certitude si l'oxyde de carbone s'élimine ou non de l'organisme par un mécanisme physiologique. Si oui, il faut expérimenter pour éclaircir ce mécanisme et en préciser les conditions ; alors il sera facile de le rendre plus rapide. Sinon, il faut chercher un moyen artificiel pour rompre in vivo la liaison chimique entre l'hémoglobine et l'oxyde de carbone.

1. Ms. 31a, f. 138 et 139.

2. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 332-333.

En abandonnant son pessimisme d'autrefois, Bernard commença à croire que la dissociation de l'hémoglobine oxycarbonée n'est pas une chose impossible.

"Il faudra - écrit Bernard dans un de ses cahiers de notes - reprendre en critique expérimentale tout mon travail sur l'oxyde de carbone et en donner l'ensemble. L'oxyde de carbone injecté sous la peau ne tue pas parce qu'il s'élimine par le poumon, parce que, alors, la pression de l'oxyde de carbone est nulle au dehors. C'est une dissociation qui élimine l'oxyde de carbone quand l'animal n'en respire plus. Il faut reprendre toute cette théorie. Demander à Gamgee¹ les résultats de ses travaux à ce sujet²."

Texte admirable. Bernard tient la vérité : l'oxyde de carbone s'élimine effectivement par le poumon dès que sa pression partielle dans le milieu extérieur est nulle ou très basse. Mais les preuves expérimentales paraissent encore minces et Bernard hésitera à épouser définitivement cette théorie.

Les expériences faites en collaboration avec Gréhant avaient montré à Bernard qu'une injection d'oxyde de carbone sous la peau des lapins n'est mortelle qu'à très forte dose (par exemple, lorsqu'on injecte 2 litres de gaz, l'animal meurt, mais lorsqu'on injecte seulement un demi-litre, il peut facilement survivre). Les expériences déjà anciennes avec l'hydrogène sulfuré suggéraient que, dans des conditions pareilles, l'élimination du gaz se fait par les voies respiratoires³.

Dans sa note détachée, Bernard fait allusion à un certain Gamgee. Bien qu'il y eût plusieurs médecins britanniques illustres portant ce nom, le texte de Bernard ne peut se rapporter qu'à un seul d'entre eux : Arthur Gamgee (1841-1909), alors jeune professeur de médecine légale à

1. Dans l'édition du texte bernardien par Delhoume, ce nom est transcrit "Gangle".

2. Ms. 2b, p. 229. Texte publié par Delhoume dans BERNARD, Pensées. Notes détachées (1937), p. 238-239.

3. Voir Ms. 12b, p. 238, et BERNARD, Leçons sur les anesthésiques... (1875), p. 377-378.

Edimbourg¹. Après avoir fait des recherches sur l'intoxication oxy-carbonée² et sur les vapeurs nitreuses, ce médecin vint à Paris et, le 22 mars 1869, présenta à l'Académie des Sciences les résultats de ses expériences relatives à l'action des nitrites sur l'hémoglobine. "Quand on agite - déclare-t-il - le sang altéré par l'action des nitrites avec de l'oxyde de carbone, il ne perd pas d'oxygène, comme il arrive quand on agite le sang normal avec ce gaz, ainsi que l'a montré M. Claude Bernard dans son Mémoire classique sur ce sujet³." Remarquons que la séance du 22 mars 1869 se tenait sous la présidence de Bernard lui-même. Pour le physiologiste parisien, l'importance des recherches de Gamgee consistait surtout dans la démonstration d'une réversibilité de la plupart des liaisons entre l'hémoglobine et les autres corps chimiques.

En 1865, juste après la publication de l'Introduction de Bernard, le physiologiste allemand Ludimar Hermann (1838-1914) avait découvert que l'affinité chimique de l'hémoglobine pour le dioxyde d'azote est encore plus forte que celle pour l'oxyde de carbone. Dans les expériences in vitro, le dioxyde d'azote chassait non seulement l'oxygène de l'oxyhémoglobine mais également l'oxyde de carbone de l'hémoglobine oxycarbonée⁴. Hoppe-Seyler confirma les résultats de ces expériences, et Lelorrain ajouta l'observation que l'oxyde de carbone peut être chassé du sang par l'ajout d'acide sulfurique⁵. Gamgee montra que les nitrites et l'acide nitrique transforment l'hémoglobine en méthémoglobine et que cette action n'est pas bloquée par l'oxyde de carbone.

En révisant donc ses idées sur l'irréversibilité de l'intoxication oxycarbonée du globule rouge, Bernard regarda avec plus d'attention ce

1. Pour sa biographie, voir les notices nécrologiques dans Lancet, 1909 : I, p. 1141-1145, et dans Nature (Lond.), t. 80, 1809, p. 194-196.

2. GAMGEE, "On poisoning ..." (1867).

3. GAMGEE, "Mémoire sur l'action des nitrites ..." (1869), p. 731.

4. Voir Centralbl. med. Wiss., t. 3, 1865, p. 737-739.

5. Pour l'opinion de Bernard sur ces découvertes, voir les Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 432.

qui se passait dans l'animal un certain temps après sa remise dans des conditions de vie normales. Jusqu'en 1868 il demeura aveuglé par ses expériences in vitro qui semblaient prouver d'une manière définitive qu'un globule intoxiqué garde l'oxyde de carbone plusieurs jours, même s'il est exposé à une atmosphère riche en oxygène. Or, dans ces expériences - ou plutôt dans l'interprétation de ces expériences - il y avait une grave erreur méthodologique. Pour pouvoir mesurer la quantité de CO éventuellement exhalé, Bernard faisait ses observations dans des récipients clos. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxyde de carbone étant plus de 200 fois plus grande que celle pour l'oxygène, une quantité infime du gaz délétère dans l'atmosphère confinée suffisait pour maintenir en équilibre la courbe de dissociation. Les moyens chimiques employés par Bernard ne pouvaient pas mettre en évidence l'exhalation de très petites quantités d'oxyde de carbone. Dans le cas d'un homme ou d'un animal empoisonné et ranimé à l'aide de la respiration artificielle, la situation est bien différente, car le CO exhalé est chaque fois éliminé, dispersé dans l'atmosphère.

En 1869, Claude Bernard se rendit compte que, sans doute possible, un lapin ou un chien empoisonné par l'oxyde de carbone d'une manière partielle (c'est-à-dire sans qu'il y ait arrêt de la circulation), puis laissé à l'air libre, élimine le poison de son sang. Cela se passe si rapidement qu'il n'est pas possible d'admettre que son sang ait pu se renouveler par l'hématopoïèse. Nous verrons que Bernard fut le premier à confirmer par l'analyse spectroscopique la disparition complète de l'oxyde de carbone du sang d'un animal préalablement intoxiqué. Le gaz toxique disparaît donc de l'organisme, mais où et comment ? Claude Bernard chargea Gréhan de rechercher avec toute l'attention possible si, dans l'air expiré et les urines d'animaux qui récupèrent après une intoxication, il n'y aurait pas au moins une petite quantité d'oxyde de carbone. La première série d'expériences à ce sujet fut décourageante¹.

1. Ms. 12b, p. 195 et 207-239. Voir également BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 460-461.

Progrès en Allemagne

Le 13 décembre 1869, Claude Bernard écrivit une lettre à Elie de Cyon. Il remercia son correspondant pour ses renseignements sur les travaux physiologiques accomplis en Allemagne, l'informa qu'il se proposait de commencer bientôt un cours au Collège de France ayant pour sujet la physiologie du sang et le pria de lui communiquer les nouveautés dans ce domaine de la recherche¹.

Nous ne connaissons pas la réponse de Cyon. Que pouvait-on dire sur des acquisitions alors toutes récentes de la physiologie du sang ? Les physiologistes allemands construisaient des pompes à vide de plus en plus perfectionnées (C. Ludwig et A. Schmidt, puis H. Helmholtz et E. Pflüger)², le Russe Pokrowsky continuait à publier des articles sur l'ozone dans le sang et la prétendue oxydation intra vitam de l'oxyde de carbone ; E. Pflüger étudiait les échanges gazeux dans des conditions les plus variées. A partir de 1866, Wilhelm Preyer (1841-1897) enseignait que, dans l'oxyhémoglobine, un atome de fer lie deux atomes d'oxygène, c'est-à-dire une molécule d'O₂. Il avait déterminé ainsi, d'une manière théorique, la capacité maximale d'hémoglobine pour l'absorption de l'oxygène, valeur qu'il cherchait à confirmer par des mesures directes.

Parmi les travaux allemands sur ce sujet parus entre 1867 et 1870, celui dont la connaissance eût été la plus utile pour les recherches personnelles de Bernard est sans doute la thèse de Nathan Zuntz (1847-1920), élève et collaborateur de Pflüger. Tout d'abord, Zuntz offrit une preuve expérimentale de la dissociabilité de l'hémoglobine oxycarbonée. En outre, il montra que le sérum du sang normal contient environ deux fois plus d'acide carbonique (sous forme de bicarbonates) que les globules ; pourtant, ces derniers ont un rôle important dans le transport du gaz carbonique, car, en saturant le sang total de CO₂

¹. Lettre originale dans les Archives de l'Académie des Sciences à Paris.

à la pression atmosphérique, Zuntz constata que la quantité des bicarbonates est trois fois supérieure à celle se formant dans le seul sérum placé dans des conditions identiques. Ainsi, Zuntz attira l'attention sur les échanges chimiques entre le plasma et les globules, mit en évidence le système tampon du sang, représenté en premier lieu par les protéines des globules, et souligna l'importance de la notion d'équilibre dynamique dans la physiologie du sang¹. Comme l'a bien constaté Henderson, le travail de Zuntz illustre d'une manière exemplaire l'idée bernardienne de "milieu intérieur"². Bernard avait-il connu, d'une manière directe ou indirecte, le travail de Zuntz ? Probablement non.

Si, vers le début de l'année 1870, Claude Bernard savait déjà assez bien à quoi s'en tenir à propos des théories sur l'origine des globules rouges dans la moelle osseuse (G. Bizzozero et E. Neumann, 1868), il n'était que vaguement au courant de la nouvelle orientation des recherches sur les gaz du sang dans l'Institut de Ludwig à Leipzig. Là, on s'appliquait à formuler une théorie physico-chimique qui pourrait rendre compte de la direction, de l'énergie et des états d'équilibre dans les échanges gazeux du sang. Ludwig et ses collaborateurs cherchaient l'inspiration, d'une part, dans les idées de Clausius sur la cinétique des gaz, et, d'autre part, dans les mesures du rapport hémoglobine/oxy-hémoglobine en fonction de la concentration et de la pression d'oxygène du milieu. Ce n'est qu'en décembre 1870 que Ludwig fit connaître ses opinions, et cela par l'intermédiaire d'un travail de son élève norvégien Jacob Worm Müller (1834-1889) "sur la tension de l'oxygène dans les corpuscules du sang"³. Il était arrivé à la conclusion bien fondée que l'oxygène se trouve lié à l'hémoglobine d'une façon particulière qui permettait sa dissociation (ou son absorption) en fonction de la différence entre la pression partielle d'oxygène dans le globule rouge

1. ZUNTZ, Beiträge zur Physiologie des Blutes (1868).

2. Pour une juste reconnaissance des mérites de Zuntz, voir HENDERSON, Le sang (1931).

3. WORM MÜLLER, "Ueber die Spannung ..." (1870).

et celle dans l'air alvéolaire. A peine un mois plus tard, en janvier 1871, le physiologiste hollandais Franciscus Cornelius Donders (1818-1889) arriva exactement à la même conclusion et, en plus, appliqua ces mêmes notions de pression partielle, de dissociation dynamique et d'état d'équilibre physico-chimique à d'autres gaz du sang, notamment à l'intoxication oxycarbonée. Donders constata ainsi que "du sang défibriné et saturé d'oxyde de carbone, soumis à un courant de O, de H ou de CO₂, perd l'oxyde de carbone, déjà même à 0°, de sorte que l'hémoglobine est dépouillée de plus en plus de son CO"¹. En outre, Donders démontra que la dissociation de l'oxyhémoglobine, ainsi que celle de l'hémoglobine oxycarbonée, dépend de la température.

Nous risquons de perdre ici le fil chronologique de notre récit. Il nous faut revenir en arrière pour présenter les idées de Bernard au début de l'année 1870, c'est-à-dire avant les publications de Worm Müller et de Donders. Cependant, cela ne gênera en rien notre exposé, car Bernard est mort sans avoir vraiment connu ces recherches et concepts nouveaux ou, du moins, sans en avoir saisi toute la portée.

Le cours de 1870

En décembre 1869, après avoir exposé dans une remarquable leçon inaugurale, "l'évolution de la médecine scientifique et son état actuel", Claude-Bernard explique que, dans le cours de cette année universitaire, " nous entrerons dans la machine vivante en étudiant le milieu interne organique dont la connaissance forme réellement la base de la médecine expérimentale". A partir de janvier 1870, il parle devant son auditoire du Collège de France, d'une manière assez succincte, des propriétés générales du sang et, très en détail, de l'asphyxie par la vapeur du charbon et par l'oxyde de carbone pur. Ces leçons parurent la même année dans la Revue des cours scientifiques². En 1874, le texte en fut remanié

1. DONDERS, "Le chimisme de la respiration ..." (1872), p. 198.

2. BERNARD, "Cours de médecine expérimentale au Collège de France" (1870). Des parties furent publiées dans le Journal de Pharmacie (Cf. BERNARD, "Sur l'asphyxie par le charbon", 1870, et "Action de l'oxyde de carbone sur les globules du sang", 1871).

par Mathias Duval qui le corrigea par-ci, par-là, et qui le compléta par des expériences et des considérations plus récentes. Cette version améliorée vit le jour sous forme de livre¹.

Le cours professé par Bernard pendant l'hiver 1869-1870 est tout d'abord un modèle d'étude historique. Autrefois, par exemple dans ses leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, la préoccupation principale de Bernard était la présentation de ses propres expériences et l'exposé d'idées aussi originales que possible. Maintenant, Bernard fait montre d'un souci d'historien des sciences : il insère ses propres découvertes et ses idées originales dans un cadre général du développement des connaissances scientifiques. Les hypothèses hardies dont fourmillent ses oeuvres de jeunesse sont remplacées maintenant par les jugements graves et pondérés d'un homme qui sent sur ses épaules le poids de la renommée mondiale.

Par le recours aux textes originaux des savants anciens et une analyse historique de ces documents, Claude Bernard suit la méthode de son ami Daremberg. Les jugements d'ordre général révèlent une dette certaine vis-à-vis des positivistes Comte et Littré. C'est sans doute sous l'influence de l'énoncé comtien de la loi des trois états qu'il distingue trois périodes dans le développement des connaissances sur le sang et sur l'asphyxie. Le passé est jugé et apprécié en tant que chemin qui conduit au présent².

Dans l'oeuvre de Bernard-historien il y a une originalité profonde qui provient justement de Bernard-physiologiste. Comme l'indique déjà

1. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie (1875). En fait, le cours de l'année 1869-1870 occupe seulement la seconde partie de ce livre. Pour les changements introduits par Duval, voir l'Avant-propos de cet ouvrage (p. VII).

2. Cette attitude positiviste, Canguilhem la caractérise admirablement en disant que, pour elle, "l'antériorité chronologique est une infériorité logique". Claude Bernard écrit sans embages : "La science du présent est donc nécessairement au-dessus de celle du passé, et il n'y a aucune espèce de raison d'aller chercher un accroissement de la science moderne dans les connaissances des anciens" (Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, p. 249). Voir à ce propos CANGUILHEM, La connaissance de la vie (1965), p. 44.

le sous-titre d'une de ses leçons, il applique à l'histoire, aux problèmes scientifiques du passé, la méthode expérimentale forgée pour étudier le présent. Il ne se contente presque jamais de citer les opinions et les observations des anciens : il les contrôle en essayant de répéter dans son laboratoire les conditions particulières des phénomènes observés par ses prédécesseurs. Fructueuse du point de vue scientifique, cette méthode de Bernard rétrécit singulièrement le champ de ses investigations historiques. Si ce procédé l'aide à éclaircir certains aspects des problèmes du présent, il n'apporte presque rien à la compréhension véritable du passé. Des efforts et des questions de jadis qui n'ont abouti à rien dans le présent ne méritent pas une étude expérimentale et se trouvent simplement escamotés. Bref, Bernard se sert adroitement de l'histoire pour enrichir la physiologie et n'utilise pas la critique scientifique pour mieux comprendre les problèmes propres aux savants du passé¹.

Comme exemple de la critique expérimentale appliquée à l'histoire, nous pouvons mentionner la manière dont Bernard démontre que les contradictions entre les observations et les opinions de Portal, Marye et Troja se réduisent à des différences dans des conditions de leur matériel d'études². Les vieilles expériences de Troja sont répétées et expliquées à la lumière des connaissances nouvelles. Certaines divergences dans les anciennes observations cliniques et anatomiques disparaissent, déclare Bernard, grâce aux "autopsies vivantes" qui ouvrent

1. "Sans doute, - écrit Bernard - cela peut être intéressant pour connaître les erreurs par lesquelles passe l'esprit humain dans son évolution, mais cela est du temps perdu pour la science proprement dite" (Introduction, p. 255).

2. Pour la commodité du lecteur, nous citerons le texte des Leçons qui est paru sous forme de livre (1875). Afin d'éviter les ajouts postérieurs de Duval, nous avons pris la précaution de comparer toutes les parties citées avec le texte paru dans la Revue des cours scientifiques et dans le Journal de Pharmacie. - Pour l'explication des divergences entre Portal, Marye et Troja, voir BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 338-339 et 352-353.

"ce qu'on pourrait appeler la période expérimentale de l'asphyxie¹".

Avec une honnêteté parfaite, Bernard reconnaît la priorité de Troja dans la découverte de la couleur rutilante du sang veineux chez les intoxiqués par la vapeur de charbon², ainsi que l'importance fondamentale des travaux de Hoppe-Seyler et d'autres savants allemands sur les propriétés des pigments du sang et le mécanisme physico-chimique de l'intoxication oxycarbonée³.

Bien entendu, le cours de Bernard n'est pas seulement une mise au point historique. Nous y trouvons également quelques expériences originales, des considérations très intéressantes sur la seconde étape dans le mécanisme de la mort par l'oxyde de carbone, c'est-à-dire sur la lésion chimique des organes consécutive à la lésion primaire du sang, et, enfin, des idées sur l'élimination du CO et sur les perspectives thérapeutiques.

Vers la fin de sa vie, Claude Bernard, ce "maître à penser", voulait enseigner avant toute autre chose la méthode expérimentale, le "raisonnement expérimental". Les "résultats" de ses recherches ne sont que des prétextes pour montrer la "voie" par laquelle il faut les obtenir. Le cours sur l'intoxication oxycarbonée est un exemple éclatant de cette volonté de mettre en avant le "procédé", d'enseigner la manière d'agir et de penser. Pour réaliser son but, Claude Bernard débute "comme si" lui-même et ses auditeurs ignoraient tout du sujet en question. Il fait découvrir la vérité pas à pas ; il procède de manière logique, faisant observer, réfléchir, supposer, expérimenter. Ainsi, en l'écoutant ou en le lisant, on est saisi de l'impression qu'on assiste à une série de découvertes scientifiques, qu'on les fait presque en même temps que lui. Ce n'est pas la moindre des fascinations que l'enseignement de Bernard exerce encore de nos jours sur ses lecteurs. Du point de vue pédagogique, c'est certainement une réussite. Toutefois, pour l'historien, cette

1. BERNARD, Op. cit., p. 339.

2. Ibid., p. 348.

3. Ibid., p. 409 et 417.

structuration du discours est gênante et dangereuse. A vrai dire, l'explication bernardienne progresse en utilisant un enchevêtrement de deux fils directeurs : le développement historique et le raisonnement expérimental. Bernard mêle la logique à l'historique des découvertes scientifiques. Trop souvent, hélas, il n'y a pas de concordance entre les deux développements, et alors Bernard, attaché plus aux perspectives de l'avenir qu'aux souvenirs du passé, sacrifie les faits historiques sur l'autel de la méthode triomphante.

Ainsi, Bernard analyse une série de faits et de théories toxicologiques en empruntant, pour arriver jusqu'à eux, des raccourcis, des chemins beaucoup plus rapides et des procédés beaucoup plus élégants que ceux réellement suivis par ses prédécesseurs et par lui-même. Il montre davantage comment on aurait dû faire une découverte que comment on l'a effectivement faite. En partie, il agit en cela consciemment, à dessein, car il n'y voit pas de mal : c'est justement pour lui la façon dont l'histoire nous apprend à perfectionner notre méthode ! Mais le glissement s'opère aussi, en partie, inconsciemment.

Quelles nouvelles observations de faits expérimentaux Bernard avait-il offertes dans son cours de 1870 ?

Pour voir "si le sang d'un animal asphyxié par l'oxyde de carbone peut servir à la transfusion comme le sang normal", il prit du sang à un chien en pratiquant une simple saignée, tua ensuite cet animal en lui faisant respirer de l'oxyde de carbone, puis préleva du sang sur le cadavre. Un autre chien fut amené par la saignée jusqu'au seuil de la mort. Cela fait Bernard injecta dans les deux pattes de devant de ce deuxième chien les échantillons du sang prélevés sur le premier : le sang normal dans une patte, le sang oxycarboné dans l'autre. Dans le membre où fut injecté le sang normal, les muscles et les nerfs se réveillèrent; dans l'autre membre, leur activité s'éteignit complètement. Donc, "le sang d'un animal asphyxié par l'oxyde de carbone est devenu impropre à revivifier les propriétés des tissus"¹. La curiosité de cette expérience consiste

1. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 392-395.

dans le fait que le même animal sert en même temps pour la preuve et la contre-épreuve.

Les leçons de 1870 contiennent le premier exposé bernardien de l'analyse spectroscopique du sang. Après avoir surmonté une méfiance initiale, Bernard apprécia beaucoup cette méthode analytique. Il s'en servit couramment, tout en confessant un certain malaise provenant du caractère empirique de ce procédé. Il eût aimé connaître la signification profonde des raies d'absorption. En attendant, il reconnaissait que c'était le seul moyen de déterminer la présence de très petites quantités d'oxyde de carbone dans le sang. Il fit même des expériences pour se rendre compte du degré de sensibilité de l'analyse spectroscopique.

"Le spectroscope - écrit Bernard - grâce à la rapidité avec laquelle il permet d'opérer les analyses sur de petites quantités de sang, nous donne le moyen de suivre pas à pas le globule intoxiqué dans l'économie à toutes les périodes de l'asphyxie¹. Nous devons donc maintenant chercher à comprendre le mécanisme de cet empoisonnement. Voici une première expérience dont je vais vous rendre compte. On a placé ce lapin à midi dans la boîte à expérience, où il s'est trouvé exposé à l'action de la vapeur de charbon. On avait eu soin primitivement de lui prendre quelques gouttes de sang en faisant une incision à l'oreille, et de l'examiner au spectroscope. Le sang se réduisait complètement : donc il était normal et ne contenait pas de traces d'oxyde de carbone. Le lapin est tombé sur le flanc à midi et cinq minutes. Il était curieux de voir l'état du sang au moment où le lapin a éprouvé les premiers symptômes de l'empoisonnement. On l'a donc retiré de la boîte et, lui ayant repris un peu de sang par le même vaisseau de l'oreille, on a constaté la présence de l'oxyde de carbone dans les globules : ce sang

1. Ce n'est pas exact. La phrase exprime plutôt l'un des plus chers désirs de Bernard. Il est évident que l'analyse spectroscopique ne permet pas de suivre le sort du globule mais seulement celui des globules. Bernard aurait su admirer le progrès récent dû à la méthode des molécules marquées par un isotope radioactif.

ne se réduisait plus. L'animal étant revenu rapidement à la vie, on a renouvelé l'épreuve : à midi et demi, le sang du lapin examiné se réduisait encore en partie, ce qui prouvait que l'oxyde de carbone absorbé était déjà en partie éliminé ; enfin, à midi quarante-cinq minutes, le sang fut retrouvé tout à fait normal¹."

Expérience remarquable, car elle montre le parallélisme entre les symptômes cliniques et la concentration du CO dans le sang. Elle prouve aussi l'élimination spontanée du CO dès que l'animal est mis dans une atmosphère normale.

A juste titre, Bernard soulignera qu'il est le premier à prouver par le spectroscope cette élimination. Dans une leçon de 1870, il fit la remarque suivante :

"Mais en dehors de toutes les théories, il reste un fait évident que nous avons pu nous-même bien constater avec le spectroscope, c'est que l'oxyde de carbone, une fois entré dans l'économie, peut en sortir, disparaître ou s'éliminer assez rapidement²."

Or, revoyant ce texte quelques années plus tard, en 1874, Claude Bernard, ou son collaborateur Duval, sentira le besoin de le modifier et d'écrire ceci :

"Mais, en dehors de toutes les théories, il reste un fait bien évident que nous avons pour la première fois constaté avec le spectroscope, c'est que ...³"

Les leçons de 1870 présentent un intérêt certain pour l'histoire de la toxicologie, car elles comportent l'exposé le plus parfait, en quelque sorte définitif, de l'explication bernardienne du mécanisme de la mort par l'intoxication oxycarbonée. Après avoir rappelé le "principe fondamental", à savoir que "toutes les substances médicamenteuses ou toxiques qui modifient l'économie agissent sur les éléments mêmes dont

1. Ibid., p. 436-437. Publié pour la première fois dans la Revue des cours scientifiques, t. 7, 1870, p. 475.

2. Revue des cours scient., t. 7, 1870, p. 477.

3. Leçons sur les anesthésiques (1875), p. 459.

sont constitués nos tissus¹", Bernard constate que "la mort par l'oxyde de carbone se réduit en réalité à une mort par suppression du sang"². Sous l'influence de ce gaz, "le globule est devenu inerte ; il circule dorénavant dans le système vasculaire sans jouer aucun rôle vital, exactement comme le ferait un corps étranger, un grain de sable"³. Et pourquoi cela arrive-t-il ? "Le globule rouge - explique Bernard - se trouvant au contact de l'oxygène et de l'oxyde de carbone, peut absorber l'un et l'autre ; mais son avidité, son affinité pour l'oxyde de carbone est beaucoup plus grande : c'est de ce dernier gaz qu'il s'empare de préférence. En raison même de cette affinité supérieure, l'oxyde de carbone, une fois fixé dans le globule, s'y accroche solidement, y demeure, et ne peut plus être chassé par l'oxygène. Il y a donc là un phénomène de déplacement, d'ordre chimique ..."⁴ Encore un pas dans cette analyse physiologique et on arrive "à l'action de l'oxyde de carbone sur l'hémoglobine" et tout se réduit aux propriétés chimiques particulières de la matière colorée du sang⁵. En conclusion, "la question si complexe de l'asphyxie par le charbon se trouve donc dès à présent ramenée à un phénomène chimique simple et bien défini. J'ai beaucoup insisté, et à dessein, sur cette partie chimique de la question qui nous occupe, parce que nous pouvons trouver dans cette action curieuse de l'oxyde de carbone que nous venons d'étudier un exemple remarquable qui nous montre jusqu'à quelle limite il faut pousser les investigations dans les recherches physiologiques"⁶.

La question chimique étant réglée et le "fait intime"⁷ dévoilé, Bernard ne dédaigna pas l'étude des aspects cliniques et des applications médico-légales. Après avoir suivi le mécanisme de l'intoxication oxycarbonée jusque dans ses derniers rouages, Bernard l'examina dans la direction

1. Ibid., p. 382.

2. Ibid., p. 395.

3. Ibid., p. 403.

4. Ibid., p. 407.

5. Ibid., p. 417.

6. Ibid., p. 418.

7. Expression utilisée par Claude Bernard lui-même.

opposée, c'est-à-dire en allant des éléments anatomiques vers les organes (lésions des nerfs, puis des muscles et des glandes) et l'organisme dans son ensemble. Son ami, le docteur Hippolyte Bourdon, médecin à l'Hôpital de la Charité, l'informa des phénomènes cliniques consécutifs à une asphyxie incomplète par la vapeur de charbon. En 1843, Bourdon avait fait une thèse sur les paralysies qui s'observent parfois à la suite de telles intoxications. Bernard en chercha le mécanisme physiopathologique.

Une seule ombre troublait la limpidité des explications bernardiennes : l'illustre physiologiste ignorait comment l'oxyde de carbone s'élimine de l'organisme. Depuis 1869, Bernard savait que cette élimination ne pouvait plus être contestée, mais il ne parvenait pas à en trouver les voies ni à en élucider le mécanisme.

"En 1855 - écrit Bernard - lors de mes premières expériences, j'étais arrivé à émettre l'opinion que le globule, une fois atteint par l'oxyde de carbone, devait être tué et ne pouvait plus reprendre ses propriétés physiologiques ; de sorte qu'il devait nécessairement être éliminé de l'économie. Cette supposition, du reste, était plausible, et l'on pouvait se figurer le globule sanguin en quelque sorte comme minéralisé et devenu inerte. - Je me fondais, pour émettre cette opinion, sur ce fait que je viens de vous rappeler, à savoir que le sang empoisonné très complètement, mort par l'oxyde de carbone, de même que le sang intoxiqué artificiellement et saturé d'oxyde de carbone, conserve sa couleur rouge pendant très longtemps après la mort. Or, le fait est toujours aussi exact que par le passé, il n'a pas changé ; mais l'opinion que je m'en étais faite a dû se modifier devant de nouvelles expériences exécutées dans d'autres conditions. En effet, si le sang, lorsqu'il est sorti de l'économie, conserve longtemps sa couleur et par suite l'oxyde de carbone qu'il avait absorbé, nous venons de voir qu'il n'en est plus de même lorsque l'empoisonnement n'est pas complet, et surtout lorsque le sang continue à circuler dans le corps de l'animal¹."

1. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 450-451.

Première question : sous quelle forme et à quel état l'oxyde de carbone abandonne-t-il sa combinaison avec l'hémo lobine ? Demeure-t-il inchangé ou passe-t-il à l'état d'acide carbonique, d'acide formique ou d'un autre corps chimique ?

Seconde question : par quel organe est-il ensuite expulsé de l'organisme ? Est-ce par le poumon, le rein, le tube digestif ou la peau ?

L'explication la plus simple serait que l'oxyde de carbone s'élimine sous sa forme primitive et par le poumon. Cette explication est la bonne, la seule vraie. Bernard y songea immédiatement, car ses expériences antérieures sur l'intoxication par l'hydrogène sulfuré avaient bien mis en évidence le pouvoir éliminatoire et détoxiquant des alvéoles pulmonaires. Bernard soumet donc cette hypothèse à l'épreuve expérimentale et déclare ceci :

"Il serait donc possible que le tissu pulmonaire pût dégager l'oxyde de carbone de sa combinaison avec l'hémoglobine et mît ce gaz en liberté pour lui permettre de se dégager par le poumon. L'expérience seule peut, vous l'ai-je dit, répondre à cette hypothèse. J'ai prié M. Gréhant d'instituer diverses expériences pour rechercher si chez un animal il se dégage de l'oxyde de carbone en nature par les poumons après l'intoxication. Mais il n'a jamais pu constater la présence de l'oxyde de carbone dans l'air expiré par les animaux sains, préalablement soumis à l'intoxication par ce gaz, ou du moins, s'il en a constaté dans quelques cas, ce ne sont que des traces et dans des conditions exceptionnelles qui ne permettraient pas de penser que la quantité de l'oxyde de carbone ainsi absorbée fût ainsi éliminée en totalité. D'ailleurs, M. Pokrowski n'a pas pu constater non plus cette élimination dans des expériences qu'il a tentées à ce sujet¹."

Ce texte est très instructif, parce qu'il nous montre qu'il n'y a pas de faille dans le raisonnement de Bernard sur le plan théorique

1. Ibid., p. 460-461.

général. L'erreur concerne les moyens techniques de l'expérimentation. Bernard se trompe en se fiant trop aux méthodes utilisées alors pour déceler et mesurer l'oxyde de carbone dans l'air. Mais ce fait est curieux et demande un examen attentif, car Bernard avait bien prévenu ses élèves que "les réactifs chimiques que l'on emploie généralement dans ce but sont trop peu sensibles ou trop difficilement applicables"¹. Pourquoi y attachait-il une telle importance, au point d'abandonner l'hypothèse qui, par ailleurs, paraissait la plus séduisante ? A notre avis, l'erreur de Bernard vient d'une fausse appréciation d'ordre quantitatif, d'une impression vague qui probablement n'avait jamais franchi le seuil de sa conscience : il sous-estimait la quantité totale d'un débit minime mais continu. Nous retrouvons cette même erreur dans certaines considérations bernardiennes sur la statistique et, tout particulièrement, dans ses polémiques avec Figuier et d'autres physiologistes sur le rôle glycogénique du foie (il ne pouvait pas s'imaginer qu'une petite différence du taux de glycémie entre le sang de la veine porte et celui des veines hépatiques pouvait déjà suffire pour expliquer l'origine de tout le sucre du sang). Ainsi, sans faire de calculs, Bernard a la profonde conviction que la concentration d'oxyde de carbone dans l'air expiré, si c'est la voie de son élimination, doit être tellement importante qu'il ne peut y avoir de difficultés techniques dues à l'imperfection des procédés analytiques.

En outre, le texte que nous venons de citer nous paraît important parce qu'il prouve le rôle décisif de Claude Bernard dans les découvertes futures de Gréhant.

Certains médecins avaient objecté que l'élimination de l'oxyde de carbone pourrait être un acte vital, donc inimitable dans les conditions expérimentales en dehors d'un organisme vivant. Pour Bernard, une telle idée était révoltante, scientifiquement inadmissible. Mais il ne pouvait

1. Ibid., p. 454.

pas nier une certaine contradiction entre, d'une part, ses anciennes expériences où le sang in vitro ne lâchait plus d'oxyde de carbone et, d'autre part, les observations nouvelles montrant que, in vivo, le sang peut bien se débarrasser de ce gaz. Alors, il chercha à imiter in vitro les conditions qui existent dans les poumons pendant la respiration artificielle. Il prit un échantillon de sang intoxiqué par de l'oxyde de carbone et, au lieu de l'exposer à l'air ou à l'oxygène comme il le faisait auparavant, il le fit traverser par un courant d'air chauffé à la température d'environ 38°C. Dans de telles conditions, l'analyse spectrale montra la réapparition de l'oxyhémoglobine, c'est-à-dire la "transformation ou élimination d'une portion de l'oxyde de carbone contenu primitivement dans le sang"¹. En conclusion, "la réunion d'une certaine température et d'un courant d'air sont deux conditions indispensables pour faire disparaître l'oxyde de carbone"². Cependant, Bernard ne réussit pas à démontrer la présence de l'oxyde de carbone dans le courant d'air qui traverse ainsi le sang intoxiqué.

N'ayant pu trouver d'oxyde de carbone dans aucune émanation ou excrétion d'un animal empoisonné, Bernard inventa des expériences, à la fois ingénieuses et peu concluantes, sur une transformation éventuelle de CO en un autre corps chimique. Il voulait surtout confirmer ou infirmer l'hypothèse de Valentin T. Pokrowsky (1849-1906), selon laquelle l'oxyde de carbone introduit dans l'organisme se changerait lentement en acide carbonique et serait éliminé sous cette forme par la respiration³. Pokrowsky avait constaté une plus grande quantité d'acide carbonique dans l'air exhalé par les poumons, à mesure que l'oxyde de carbone s'éliminait du sang de l'animal. Bernard n'était pas très convaincu de la rigueur de ces expériences. Un autre point douteux était la production de la chaleur qui devait accompagner la transformation de l'oxyde de carbone en acide carbonique. Bernard avait jadis remarqué

1. Ibid., p. 462-463.

2. Ibid., p. 563.

3. POKROWSKY, "Ueber die Vergiftung ..." (1864) et "Zur Frage über Ozon und über das Schicksal des Kohlenoxyds..." (1866).

que la température des animaux intoxiqués baisse ; or, Pokrowsky affirmait qu'après une baisse initiale la température va en croissant. D'après nos connaissances actuelles, l'hypothèse de Pokrowsky n'est pas soutenable ; néanmoins, ses observations sont correctes : dans la phase hyperpnéique de l'intoxication oxycarbonée l'organisme exhale de l'acide carbonique en abondance et, par ailleurs, une hyperthermie se produit souvent soit avant la mort, soit pendant la réanimation¹. Ces phénomènes s'expliquent par l'irritation des centres nerveux.

Après avoir longuement pesé le pour et le contre, Claude Bernard admet que l'hypothèse de Pokrowsky paraît "la plus probable", et, s'il ne l'accepte pas, c'est que - lisons-le entre les lignes - son flair s'y oppose².

Ces recherches et ces hypothèses avaient un caractère éminemment pratique, car seule la compréhension du processus d'élimination de l'oxyde de carbone peut amener à un traitement qui soit scientifiquement fondé.

Devenu plus optimiste que lors de la rédaction de son Rapport, Bernard conseilla, dans ses Leçons de 1870, une intervention rapide et énergique destinée à "fournir l'oxygène qui manque" et "à régénérer le sang" des personnes empoisonnées.

"On peut faire - dit-il - la respiration artificielle avec l'air ordinaire, ou en remplaçant l'air par de l'oxygène pur. Ce dernier procédé est indiqué théoriquement, puisque ce n'est que l'oxygène qu'on cherche à introduire dans le sang ... Un autre moyen plus énergique que le précédent, mais qui a été employé, lui aussi, quelquefois, c'est la transfusion. Elle doit s'appliquer aux cas dans lesquels les globules, complètement intoxiqués, ne peuvent pas se revivifier par la respiration artificielle³."

1. Cf. OETTINGEN, Carbon monoxide (1944), p. 56.

2. BERNARD, Op. cit., p. 458-459 et 464-468.

3. Ibid., p. 483.

Par un concours de circonstances d'ordre personnel, ces leçons d'hiver 1869-1870 revêtaient pour Bernard une signification particulière. Quelques jours avant la première leçon, il confia à son amie Mme Raffalovich :

"Je suis occupé, en ce moment, à préparer mes cours qui, bientôt, commenceront au Collège de France. Les études que je reprends après cinq années d'interruption m'offrent, en quelque sorte, un attrait tout nouveau, et je m'y laisse aller bien volontiers. Je suis comme un exilé qui, rentrant dans sa patrie, retrouve là les seules consolations qui lui soient restées¹."

Puis, le 20 janvier 1870, il écrivit à la même personne :

"Je suis allé travailler aujourd'hui à la bibliothèque de l'Institut et faire des recherches sur l'asphyxie. Je médite déjà les expériences que j'aurai à instituer dans le but de vérifier mes idées. Je rentre avec plaisir dans les expériences physiologiques dont j'avais été distrait d'une manière tout à fait accidentelle. C'est ce que je disais hier à mon voisin de table, M. Renan. Depuis 1864 qu'une invitation à Compiègne m'a fait sortir de mon laboratoire, jusqu'en 1869, où j'ai abouti au Sénat, j'ai pu entrevoir un peu des splendeurs du monde et de la politique. Si j'ai pu éprouver quelques illusions passagères, je me suis bientôt aperçu que mon seul élément était la science ; c'est pourquoi j'y reviens avec amour et conviction."

Mme Raffalovich avait voulu assister à quelques leçons, mais Bernard la découragea ; il craignait qu'elle en soit dégoûtée, car - disait-il - "au Collège de France je ne fais que la cuisine de la science".

Dans les lettres suivantes, il parle à la fois de son travail et de ses souffrances. "J'ai passé - écrit-il par exemple - toute la journée

1. Correspondance Bernard-Mme Raffalovich., Bibliothèque de l'Institut de France, Cotes 3653-3658.

à faire des expériences ; j'en reviens avec mon mal de tête habituel, des névralgies insupportables et une douleur orbitaire très pénible..." A notre avis, il n'est pas exclu qu'une partie des difficultés qu'éprouvait Bernard à cette époque provenaient d'une intoxication par l'oxyde de carbone, gaz dont il faisait énormément usage dans son laboratoire et cela dans des conditions hygiéniques assez précaires.

La dernière leçon de ce cours achevée, Claude Bernard sortit du rayonnage de sa bibliothèque un gros cahier vert portant sur la couverture le titre "Professorat". Il avait pris l'habitude d'y consigner les événements principaux de sa carrière professorale. S'arrêta-t-il sur la phrase qu'il avait choisie pour devise et dont il avait orné le début de ce cahier ?

"Un boîteux dans la bonne voie va plus vite qu'un habile coureur dans la mauvaise¹."

A peine remis de sa longue maladie, tracassé par sa fonction de sénateur et par les obligations mondaines, bercé par une douce amitié amoureuse, se sentait-il toujours sur une bonne voie ? Boîteux ou coureur, il n'avait certes pas l'intention d'abandonner la course. Et, pour être sûr de son chemin, il repensa pour la millième fois chacune de ses découvertes, chacune de ses hypothèses, chacune de ses affirmations. Il faut, pensa-t-il, toujours tout réviser. Et il décida que le cours de l'année suivante serait également consacré à la physiologie du sang.

D'un trait énergique, il nota dans son cahier le facit de cet hiver : "Cours de Médecine expérimentale 1869-1870. J'ai traité du sang et particulièrement du mécanisme physiologique de l'asphyxie par l'oxyde de carbone. J'ai voulu donner cette asphyxie comme un exemple d'analyse de médecine expérimentale ... C'est toujours par le sang comme milieu intérieur que j'ai voulu commencer la médecine expérimentale²."

1. Ms. 6, p. 2.

2. Ms. 6, p. 21.

En juillet 1870 éclata la guerre contre la Prusse. Claude Bernard se réfugia dans sa demeure beaujolaise. Son travail en laboratoire et son enseignement furent interrompus. Quelques phrases laconiques du gros cahier vert nous renseignent sur la suite de ses cours au Collège de France :

"Cours de médecine expérimentale 1870-1871. La guerre a empêché mes cours pendant l'hiver. J'ai fait six leçons pendant l'été 1871 ... Influence de la chaleur sur le sang et sur les phénomènes de la vie. C'était toujours la suite de mes études sur le sang ... Cours de médecine expérimentale 1871-1872. Je continue toujours mes recherches sur le sang, sur la chaleur du sang, car j'ai l'intention d'examiner d'abord les propriétés physiques du sang et de déterminer l'influence des conditions physiques du milieu intérieur sur les phénomènes de la vie. Car la médecine expérimentale ou médecine moderne est la médecine fondée sur la connaissance du milieu intérieur¹." Tel un "scalpel chimique", l'oxyde de carbone opère une vivisection du milieu interne. Bernard lui consacra donc toute la partie finale de son cours de 1871-1872.

Une découverte séance tenante

Dans une lettre sans date, rédigée en mars 1872, Claude Bernard communique à son amie Mme Raffalovich un événement peu commun, une découverte scientifique faite au moment même où il professait sa leçon² :

"Je suis en vacances jusqu'au dix avril. J'ai fini mon cours aujourd'hui au milieu d'une grande affluence. J'ai fait une découverte séance tenante ; ça a été le mot de la fin, comme dirait un journaliste, et mon auditoire en a paru très satisfait. Quant à vous, cher Collabora-

1. Ms. 6, p. 23 et 25.

2. Il est extrêmement rare qu'on fasse une découverte scientifique au moment même où on enseigne ex cathedra. La plupart des exemples cités à ce propos ne résistent pas à une critique historique impartiale. Bien plus fréquente est la découverte faite pendant la préparation des cours.

teur, cela ne vous surprendra pas, parce que vous êtes au courant de mes idées. Depuis longtemps je poursuis, comme vous le savez, la recherche du mécanisme de la disparition de l'oxyde de carbone dans l'empoisonnement par cette substance. L'idée m'est venue au milieu de mon cours que cela pouvait être dans le travail de la contraction musculaire que l'oxyde de carbone se transforme en acide carbonique. J'ai déduit toutes les raisons de ma théorie préconçue et ses conséquences. Puis j'ai dit : "Je n'ai jamais fait l'expérience ; nous allons la tenter devant vous et vous assisterez au démenti ou à la confirmation que la nature va donner à ma conception." L'expérience a parfaitement réussi. Le public et moi avons été enchantés de notre succès. J'irai la semaine prochaine au Jardin des plantes varier les expériences et, si la vérification se poursuit dans tous les détails, comme je l'espère, je serai arrivé à la fin de cette question que j'ai commencé à étudier depuis plus de 20 ans. J'aurai tous les éléments du problème et ce sera une question close. Ce n'est pas tous les jours qu'on en fait autant. Aussi vais-je me reposer quelques jours¹."

La lettre reflète une euphorie qui est peu habituelle chez Bernard. Le ton triomphant a abusé quelques biographes insuffisamment informés sur le fond du problème dont il est question dans cette lettre².

La "découverte séance tenante" est une fausse découverte et la joie qu'elle procura à Claude Bernard ne fut que d'une brève durée. Des expériences de contrôle, faites à tête reposée, et une réflexion plus approfondie devaient le convaincre que la question était encore loin d'être close.

1. Bibl. de l'Institut de France, Corresp. citée. - Ce fragment de lettre fut publié par MILLET, Claude Bernard (1945), p. 235-236, puis par J. GODART dans BERNARD, Lettres beaujolaises (1950), p. 219.

2. Pour Millet, cette découverte de Bernard est "un des plus brillants succès de sa carrière" (Op. cit., p. 235). Pour Godart, "c'est une de ces lueurs divinatoires dont parle Paléologue" et qui amena Bernard "en plein cours, en 1872, à trouver la solution d'un problème qu'il cherchait depuis 1846" (Lettres beaujolaises, p. 219). Connaissant mieux le sujet, les Olmsted trouvent que l'expression bernardienne "ce sera une question close" doit être considérée comme nettement prématurée (OLMSTED-OLMSTED, Claude Bernard and the experimental method in medicine, p. 194).

A quelle expérience Bernard fait-il allusion dans sa lettre à Mme Raffalovich ?

Le cours de l'année 1871-1872 ne fit l'objet d'aucune publication de la part de Bernard lui-même ou de ses auditeurs. Les notes manuscrites qui lui servirent pour préparer ce cours se trouvent actuellement dans les archives du Collège de France, mais elles sont muettes à ce propos. Cela n'a rien d'étonnant, car Bernard explique bien avoir eu l'idée de l'expérience décisive pendant sa dernière leçon ; par conséquent, il ne fallait pas s'attendre à la voir consignée dans des notes préparatoires du cours. Néanmoins, nous pouvons savoir exactement ce qui fit tellement jubiler l'illustre physiologiste, car il nous en informe dans une note en bas de page qu'il ajouta, en 1874, à l'édition nouvelle de son cours de 1869-1870 :

"On peut cependant se demander encore à quoi tient cette manière différente de se comporter en présence de l'oxyde de carbone, du sang vivant et du sang de cadavre. Le premier formant une combinaison assez rapidement détruite, le second une combinaison presque permanente. Il faut voir là une influence des tissus, des tissus vivants. Parmi ces tissus, le tissu musculaire joue probablement le premier rôle pendant la vie. Il est du reste facile de s'en assurer. On comparera le sang qui entre dans le muscle chez un animal soumis à l'influence de l'oxyde de carbone et celui qui en sort. Le liquide sanguin doit être rutilant à l'entrée ... Mais, si dans les profondeurs du tissu l'oxyde de carbone s'est transformé en acide carbonique, le liquide sanguin chargé de ce gaz à la sortie du muscle devra présenter plus ou moins la coloration noire du sang veineux et ne plus offrir à l'examen spectroscopique les caractères de la présence de l'oxyde de carbone. La transformation dont nous parlons, dans le cas où elle s'accomplirait, ne serait pas assez énergique ... pour présenter un caractère de netteté parfaitement tranché. Aussi pourrait-on tenter d'exagérer cette influence, de l'amplifier, en faisant entrer les muscles en fonction ; nous exciterons son activité fonctionnelle, sa contraction, en agissant sur son nerf moteur. Si l'on fait cette

expérience¹ on verra le sang qui parcourt la veine crurale, après une contraction du membre inférieur, paraître plus noir, sa couleur trancher sur la teinte rutilante que nous voyons dans les autres parties²."

La dernière phrase de ce récit révèle ce que Claude Bernard avait montré à ses auditeurs ravis lors de la leçon de clôture de l'année 1871-1872. Toutefois, dans des expériences ultérieures l'analyse spectroscopique devait infirmer la portée de la première observation. Si le sang sortant d'un muscle en travail devient un peu plus veineux, il ne perd pas pour autant son oxyde de carbone. Par ailleurs, le passage du sang intoxiqué à travers les autres tissus vivants eut à peu près les mêmes conséquences que le passage à travers le muscle. Claude Bernard ne pourra donc retenir de sa "découverte séance tenante" qu'un renseignement assez maigre : la présence des tissus vivants semble hâter la modification chimique du sang.

Nous avons examiné soigneusement les notes bernardiennes de l'année 1872 pour voir quels éléments nouveaux il avait introduit dans ses leçons³. Les plus intéressantes nous ont paru être les considérations toutes nouvelles sur les rapports entre l'intoxication oxycarbonée et la température du milieu externe, l'homéothermie et l'hibernation. Bernard constata que, d'une part, il est très difficile, sinon impossible, d'empoisonner par l'oxyde de carbone un animal poïkilotherme en plein hiver ou un animal homéotherme en hibernation et que, d'autre part, "l'intoxication par l'oxyde de carbone met les animaux sur lesquels elle s'effectue dans des conditions d'existence analogues à celles des animaux à sang froid"⁴. En faisant agir l'oxyde de carbone

1. Sans aucun doute, c'est l'expérience dont Claude Bernard parle dans sa lettre à Mme Raffalovich.

2. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques... (1875), p. 463-464. Cette note en bas de page ne se trouve pas dans l'édition de 1870.

3. Les notes pour le cours de l'année scolaire 1871-1872 se trouvent dans le fascicule Ms. 26b.

4. BERNARD, Op. cit., p. 448. Bien entendu, ce texte ne se trouve pas dans la première édition des leçons sur l'asphyxie ; il fut ajouté lors de la révision de ce texte en 1874.

lentement et graduellement, Claude Bernard avait réussi à obtenir des états d'engourdissement analogues à l'hibernation.

Bernard nota que "chez les grenouilles pendant l'hiver il n'y a pas de sang artériel ni veineux ; les globules ne servent à rien dans ce moment, mais cependant la sensibilité et les mouvements marchent¹". "L'oxyde de carbone agirait-il sur des animaux à sang blanc ? Empoisonner une écrevisse, une mouche, des insectes par l'oxyde de carbone. Une grenouille vit plusieurs jours sans globules pendant l'hiver ; l'oxyde de carbone ne devra pas l'empoisonner dans cette saison²." "Les asticos seront-ils empoisonnés par le mercure et par l'oxyde de carbone ?³"

Une leçon de Bernard commence par cette question rhétorique : "Le sang est-il vivant ?" La réponse est évidemment un oui appuyé de quelques observations expérimentales. Mais si l'on dit que "le sang contient l'âme", le maître s'y oppose avec un non énergique, car "suivant les conditions l'importance du sang varie". Le sang est le milieu vivant et non l'âme de l'organisme⁴.

D'après Bernard "l'asphyxie est la paralysie des globules du sang quand ils fonctionnent. Quand ils ne fonctionnent pas, il n'y a pas d'asphyxie possible. Plus ils fonctionnent, moins on résiste à l'asphyxie⁵, et vice versa⁵".

Claude Bernard s'attaqua également au problème de l'atteinte du système nerveux dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone. Si le mécanisme principal de ces lésions est certainement la privation d'oxygène, cela n'exclut pas complètement la possibilité d'une action toxique directe sur les éléments nerveux. Bernard se proposa donc d'"examiner les nerfs des animaux sous l'influence des vapeurs de

1. Ms. 26 b, f. 69.

2. Ms. 2a, p. 61. Cf. BERNARD, *Pensées ...* (1937), p. 305.

3. Ms. 1d, p. 73.

4. Ms. 26b, f. 26.

5. Ms. 26b, f. 69.

charbon. Mettre les racines à découvert. Sont-ce des phénomènes d'anémie purement et simplement ?¹ Il demeura dans le doute. Disons seulement qu'il soupçonna une lésion directe des synapses².

Nouvelles expériences de Gréhant

En 1872, Nestor Gréhant (1838-1909), préparateur de Claude Bernard au Muséum d'Histoire naturelle, parvint à déterminer la quantité de sang qui passe dans les poumons en une minute, à préciser le degré de perméabilité de la membrane alvéolaire pour plusieurs gaz autres que l'air, et à mettre au point une bonne méthode de dosage de l'hémoglobine³. Par ailleurs, il trouva que le sang artériel du chien ne renferme jamais la quantité totale d'oxygène qu'il est capable d'absorber. Gréhant définit et mesura la "capacité respiratoire" du sang, c'est-à-dire le plus grand volume d'oxygène que le sang peut absorber, et distingua cette valeur de la "saturation" du sang par l'oxygène⁴.

Poussé par Claude Bernard, Gréhant étudia tout particulièrement le problème de l'élimination de l'oxyde de carbone chez un animal remis dans l'atmosphère normale ou riche en oxygène. Comme point de départ de ces recherches, Gréhant cite une expérience bernardienne que nous avons déjà eu l'occasion de rappeler dans un paragraphe de ce chapitre :

"En faisant respirer à un lapin de la vapeur de charbon, Claude Bernard a reconnu au spectroscope dans une goutte de sang prise dans l'oreille la présence de l'oxyde de carbone par les deux bandes d'absorption et par l'absence de réduction ; une demi-heure après la fin de l'intoxication partielle, le sang commençait à se réduire ; trois quarts d'heure après, il se réduisait complètement. L'élimination a

1. Ms. 26 b, f. 70. Cf. aussi Ms. 1d, p. 73.

2. Pour la simplicité du récit nous utilisons ici un terme trop moderne. Néanmoins, il rend bien dans le langage actuel l'idée que se fait Bernard en parlant du "décrochement des nerfs en re eux".

3. GREHANT, "Recherches comparatives ..." (1872), p. 495-498.

4. GREHANT, "Sur la mesure du plus grand volume..." (1872), p. 214-216.

donc lieu rapidement chez cet animal¹." Gréhant répéta cette expérience sur le chien et, au lieu d'une démonstration spectroscopique qualitative, réalisa des mesures de la concentration de CO dans le sang. Il put le faire grâce à sa méthode d'évaluation de la capacité respiratoire du sang. Il détermina d'abord cette capacité (analyse faite sur le sang de l'animal avant l'intoxication), puis la saturation en oxygène des échantillons de sang prélevés sur l'animal empoisonné ; la différence entre la capacité et la saturation indiquait la quantité d'oxyde de carbone combiné avec l'hémoglobine. Ainsi, on pouvait voir que l'élimination de ce gaz chez le chien se déroule à peu près proportionnellement au temps. Mais sous quelle forme l'oxyde de carbone était-il éliminé ? Gréhant réfuta l'hypothèse de Pokrowsky et démontra que, dans l'air expiré dans les conditions indiquées, il existe une certaine quantité d'oxyde de carbone. Pour arriver à ce résultat, Gréhant avait dû perfectionner la technique d'analyse. "Quand on fait - écrit-il - passer lentement un courant d'air privé complètement d'acide carbonique, mais renfermant des traces d'oxyde de carbone, dans un tube de verre rempli de tournure de cuivre grillée et chauffée au rouge, on trouve que le gaz conduit dans un tube contenait de l'eau de baryte donne un précipité de carbonate de baryte ..." Dans une communication présentée à l'Académie des Sciences le 27 janvier 1873, Gréhant affirma que son procédé lui avait permis de découvrir des traces de CO dans le courant d'air expiré par un animal en voie de récupération après une intoxication oxycarbonée².

Gréhant trouva ainsi la solution du problème épineux qui avait si longuement tourmenté son maître Bernard. Mais ce dernier ne se déclara point satisfait de cette solution ou, du moins, de la preuve apportée en sa faveur.

1. GREHANT, "Détermination quantitative ..." (1873), p. 233 ; GREHANT, Notice sur les titres et travaux scientifiques ... (1887), p. 53-54.

2. GREHANT, Op. cit. (1873 et 1887) ; GREHANT, Mémoires sur le mode d'élimination de l'oxyde de carbone ... (1874).

Dans une note en bas de page qu'en 1874 il ajouta à l'édition nouvelle de son cours sur l'asphyxie, Bernard décrivit en détail et avec sympathie le procédé, les résultats et l'opinion de Gréhant, mais exprima en même temps une critique sévère. Le procédé de Gréhant démontré à vrai dire, non pas la présence de CO mais celle d'une substance chimique s'oxydant en CO_2 ; une telle substance peut bien être l'oxyde de carbone, mais ce n'est pas obligatoire. D'après Bernard, "M. Gréhant considère l'acide carbonique ainsi obtenu comme le produit de l'oxydation complète de l'oxyde de carbone que le gaz expiré avait contenu. Mais, parmi les produits de la respiration, il est tant de matières organiques dont la combustion peut produire de l'acide carbonique, que dans ces expériences on doit toujours conclure avec beaucoup de réserve¹.

Force nous est d'admettre que les deux savants avaient raison. D'une part, l'opinion de Gréhant est parfaitement correcte, et l'acide carbonique qui, dans son appareil, précipite l'eau de baryte provient effectivement de l'oxyde de carbone ; d'autre part, la critique de Bernard est bien fondée et l'expérience de Gréhant ne donne pas la preuve absolue de l'existence du gaz délétère dans l'air expiré.

Du côté allemand, le procédé et les conclusions de Gréhant furent critiqués d'une manière semblable à l'objection formulée par Bernard. C'est seulement après la mort de son maître que Gréhant parviendra à démontrer d'une façon définitive que l'oxyde de carbone est entièrement éliminé par la voie pulmonaire et sans subir de transformation chimique dans l'organisme (1886).

Peu à peu fut mis au point le traitement de l'intoxication oxycarbonée : faire respirer à un homme ou à un animal empoisonné un grand excès d'oxygène (Gréhant), ou de l'oxygène sous pression (Mosso), ou de l'oxygène avec CO_2 à 5 % (pour exciter le centre respiratoire). Mais, avec ces remarques sur la thérapeutique, nous franchissons déjà le cadre chronologique de notre livre.

1. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875), p. 461.

Dernières expériences et réflexions
de Claude Bernard

Durant le printemps et l'été de l'année 1875, Claude Bernard s'occupa pour la dernière fois de l'intoxication oxycarbonée. Il le fit d'une manière extrêmement consciencieuse, en réécrivant l'histoire de ce sujet, en étudiant la bibliographie ancienne et récente, en refaisant des expériences déjà bien connues et en imaginant et réalisant des expériences nouvelles. Ses Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie parurent cette année-là sous forme de livre. C'est le cours de l'année universitaire 1869-1870, mais Bernard y fit introduire, vers la fin de 1874, quelques ajouts non négligeables : les considérations sur l'intoxication oxycarbonée chronique, la proposition d'utiliser l'oxyde de carbone comme un médicament provoquant une sorte d'anémie chronique "chez des individus qu'il faudrait rendre anémiques, des pléthoriques, par exemple"), la description de quelques expériences de Gréhant, la critique des nouvelles hypothèses sur l'élimination ou la transformation de ce gaz, l'examen de l'influence du système nerveux dans le tableau clinique d'une intoxication, etc.¹

Cette année 1874-1875 Claude Bernard fit au Collège de France de nouveau un cours sur "les liquides de l'organisme et les substances toxiques"². Sept leçons de ce cours, de la 30^e leçon du 7 mai à la 36^e du 28 mai 1875, sont entièrement consacrées à l'oxyde de carbone comme agent toxique et comme moyen d'investigation physiologique. Certes, il s'agit là, en très grande partie, d'une répétition plus ou moins heureuse de ce que Claude Bernard a déjà dit ou publié sur ce même sujet. Cependant, les leçons méritent un peu d'attention, car elles manifestent une volonté farouche "à pousser encore plus loin l'analyse physiologique des propriétés du globule sanguin".

1. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques ... (1875). Nous considérons comme des ajouts de dernière heure en particulier les pages 400, 438-449, 451-452 et 461-464.

2. Les notes de ce cours sont conservées dans le Ms.4, p.40-94. La plus grande partie des leçons a été publiée immédiatement dans la Revue scientifique, 1875 ; le texte sur l'intoxication oxycarbonée est réutilisé pour l'édition posthume des Leçons de physiologie opératoire (1879).

"L'empoisonnement par l'oxyde de carbone - écrit Bernard - a été depuis longtemps, de notre part, l'objet de nombreuses recherches ; parmi les lacunes que laisse encore cette étude, l'une des plus intéressantes et des plus difficiles à combler est celle du mécanisme par lequel les animaux incomplètement intoxiqués peuvent revenir à la vie en éliminant le poison. Nous terminerons la série de ces leçons par l'exposé de quelques recherches que nous avons faites à ce sujet dans le laboratoire¹."

"Aujourd'hui nous devons examiner si l'oxyde de carbone est éliminé en nature ou s'il est transformé en d'autres produits. Quelques analogies semblent plaider en faveur de la première manière de voir ; mais nous voudrions des faits positifs et des expériences probantes ; c'est dans ce but que nous avons institué les recherches suivantes : pour éviter l'objection que l'oxyde de carbone, éliminé par le poumon, provient du gaz inspiré préalablement, il faut absolument faire pénétrer l'oxyde de carbone par une autre voie.

Expérience. - Nous prenons à un chien normal 250 grammes de sang, qu'on agite aussitôt avec de l'oxyde de carbone. On filtre ce sang à travers de la flanelle et l'on injecte alors dans une veine de l'animal ce sang saturé de gaz toxique, et en même temps on recueille les produits de l'expiration. Pour constater la présence de l'oxyde de carbone dans ces produits, nous nous servons du réactif le plus sensible que nous possédions à cet effet, c'est-à-dire du sang lui-même ; nous faisons en un mot barboter dans du sang le gaz aspiré² par l'animal en expérience. Vous savez en effet que l'organisme vivant, c'est-à-dire le sang, est notre meilleur moyen de constater des traces du gaz oxyde de carbone, et lorsque nous faisons des recherches sur les gaz que dégagent les poêles de fonte ou de fer, alors que les réactifs chimiques demeuraient impuissants à nous révéler la présence du gaz toxique,

1. BERNARD, "Cours de médecine expérimentale ..." (1875), p. 1229. - Voir aussi BERNARD, Leçons de physiologie opératoire (1879) où le chapitre sur l'oxyde de carbone occupe les pages 443-459.

2. Erreur de plume. Il s'agit du gaz expiré.

nous nous servions du lapin comme du réactif le plus sensible, car en examinant au spectroscope quelques gouttes de sang extrait en piquant l'oreille de cet animal, nous pouvions aussitôt constater si le milieu dans lequel il était placé renfermait de l'oxyde de carbone. - Or, dans l'expérience actuelle, nous n'avons pas constaté la présence d'oxyde de carbone dans le sang où avaient barboté les produits de l'expiration du chien mis en expérience ...

Nous avons encore injecté de l'oxyde de carbone à l'état de gaz dans le sang, sans le retrouver non plus ni dans le sang ni dans les gaz expirés. Nous l'avons insufflé sous la peau chez les lapins : le spectroscope montrait l'oxyde de carbone dans le sang, mais jamais dans les gaz expirés¹."

En présence de ces expériences Bernard se demanda si l'oxyde de carbone ne pouvait être éliminé par les urines ou par les excréments. Il connut, probablement vers la fin de 1874 ou au début de l'année 1875, sa dernière déception avec le CO :

"Ne pouvant le saisir dans les gaz expirés, nous avons interrogé les autres voies d'excrétion, et nous avons cru un moment que l'intestin pourrait nous représenter cette voie de sortie. Je tiens à vous relater toutes ces hésitations expérimentales afin de vous faire comprendre combien doit être rigoureuse la critique des conditions opératoires dans lesquelles sont faites les recherches. Sur un chien revenant à la vie après intoxication oxycarbonique, nous avons trouvé les intestins distendus par une grande quantité de gaz au milieu desquels la présence de l'oxyde de carbone était facile à constater. Mais, avant de conclure à une élimination par la surface intestinale, nous nous sommes demandé s'il n'y avait pas quelque cause d'erreur, et en examinant les conditions expérimentales il nous a été facile de retrouver l'origine de cet oxyde de carbone contenu dans le tube digestif. L'animal avait respiré l'oxyde de carbone, non par une canule introduite dans la trachée, mais

1. BERNARD, "Cours ... " (1875), p. 1230.

par une muselière enveloppant tout le museau, de sorte qu'en même temps qu'il inspirait le gaz, il avait pu en déglutir une certaine quantité. - L'expérience fut répétée sur un animal trachéotomisé, et cette fois, lorsqu'il élimina le gaz toxique, nous ne pûmes en trouver dans le tube digestif¹."

On arrive ainsi à une constatation désabusée :

"Nous en revenions donc à notre point de départ, c'est-à-dire que la manière et la voie par laquelle s'élimine l'oxyde de carbone nous échappait complètement ; mais mieux valait cette constatation de notre ignorance, qu'une solution erronée qui nous donnerait une satisfaction vaine en arrêtant nos recherches²."

Et pourtant, la bonne solution était déjà trouvée par Gréhant dans le laboratoire de Claude Bernard lui-même. Curieusement, l'illustre maître ne daigna pas honorer l'expérience de Gréhant d'une seule mention dans ses cours publics. D'une certaine façon, elle était repoussée implicitement par la déclaration qu'il n'y a jamais d'oxyde de carbone dans les gaz expirés.

Tout bien considéré - déclara Bernard - "nous arrivions à ces résultats singulièrement contradictoires : 1° Lorsqu'un animal est complètement intoxiqué par l'oxyde de carbone, ce gaz demeure si bien fixé sur l'hémoglobine du sang, qu'il y demeure malgré la décomposition et la putréfaction du sang ; 2° si l'intoxication est incomplète, l'animal élimine le gaz toxique, et si l'on se contente d'injecter dans les vaisseaux de l'animal une quantité relativement faible d'oxyde de carbone, soit pur, soit combiné avec du sang, il est impossible de retrouver l'agent toxique dans le sang général, même aussitôt après l'injection³."

Claude Bernard trouve alors une voie de sortie assez inattendue avec cette hypothèse à la fois simple, géniale et fausse :

1. Ibid., p. 1231.

2. Ibid., p. 1231.

3. Ibid., p. 1232.

"le sang intoxiqué se trouve désintoxiqué par le contact du sang normal" ! Dans la réédition du texte bernardien, cette hypothèse est désignée comme "brutale, pour ainsi dire empirique"¹. Bernard a soin de souligner qu'elle "a d'ailleurs été proposée par d'autres auteurs". Toutefois, il s'y attache beaucoup car "cette hypothèse doit ouvrir la voie à nos recherches". En effet, il institue plusieurs expériences dans le but de confirmer "cette vue d'esprit". Les résultats furent douteux².

Avec sa dernière hypothèse Bernard s'était engagé dans une impasse. Cependant, il poursuivait en même temps une autre série d'expériences qui avaient toutes les chances d'aboutir à des résultats remarquables. Sur une feuille détachée, il nota ses essais d'imiter in vitro les conditions dans lesquelles se trouve le sang oxycarboné dans les alvéoles pulmonaires³. Le sang fut exposé à l'air dans un verre de montre ; il fut chauffé, étendu d'un peu d'eau et, surtout, étalé pour faire une couche très mince. Ce sang, constata Bernard, "même fortement oxycarboné peut se désoxycarboner sous l'influence de l'air". Il en informa brièvement les auditeurs de son cours :

"Quand on expose du sang oxycarboné étendu d'eau, en couche mince, au contact de l'air, l'oxyde de carbone disparaît aussi, et, chose singulière, avec une rapidité beaucoup plus grande, comme si l'eau intervenait d'une manière active dans le phénomène"⁴."

En juin 1875, Claude Bernard fit sa dernière expérience sur l'intoxication oxycarbonée (du moins la dernière dont la traxse se soit conservée). Il voulait imiter in vitro les conditions dans lesquelles le sang entre en contact avec les tissus et avec l'espace alvéolaire. Nous transcrivons ici seulement les conclusions de ces expériences :

1. BERNARD, Leçons de physiologie opératoire (1879), p. 454.

2. BERNARD, "Cours de médecine expérimentale" (1875), p. 1232-1233.

3. Ms. 31a, f. 140.

4. BERNARD, Op. cit., p. 1233.

Le contact du sang avec les tissus ne détruit pas d'une manière évidente l'oxyde de carbone. - 2 Le mélange avec de l'eau favorise la disparition de l'oxyde de carbone, surtout si l'on élève un peu la température. - 3 La dessiccation au contact de l'air est dans le même cas ; elle donne au sang la faculté de réduire¹."

Les travaux de Claude Bernard sur le mécanisme d'action de l'oxyde de carbone ne représentent point, comme l'affirment à tort quelques-uns de ses biographes, une "réalisation mineure". Tout au contraire, on ne saurait surestimer l'importance de ces recherches aussi bien sur le plan pratique que du point de vue de la théorie. Dans la civilisation industrielle, l'intoxication oxycarbonée est un problème médico-social de tout premier ordre. L'oxyde de carbone ne se trouve pas seulement dans le gaz de ville, dans les produits gazeux des hauts fourneaux ou dans les vapeurs de charbon, mais il fait partie du gaz d'échappement des appareils ménagers et des moteurs à explosion. A notre époque, le nombre des accidents est évalué à plusieurs milliers par an en France dont environ 2 000 pour la seule région parisienne². Depuis la mort de Claude Bernard jusqu'à nos jours, plus de mille publications ont été consacrées à l'intoxication oxycarbonée³. A leur origine sont presque toujours les découvertes et les réflexions de Claude Bernard, ignorées le plus souvent dans leur forme originale mais agissant d'une manière diffuse et anonyme. Quand une découverte scientifique est vraiment bien faite, disait Bernard le nom de son auteur sera oublié. Les noms, on les attache aux théories douteuses, non aux faits devenus évidents.

L'intérêt théorique de ces recherches bernardiennes réside, d'une part dans l'aide apportée à la solution du problème de la respiration du sang et, d'autre part, dans la constitution d'un modèle particulièrement clair et instructif d'action toxique ou médicamenteuse. Jamais jusqu'alors un phénomène toxicologique ou pharmacologique n'avait pu être suivi si

1. Ms. 31a, f. 40v.

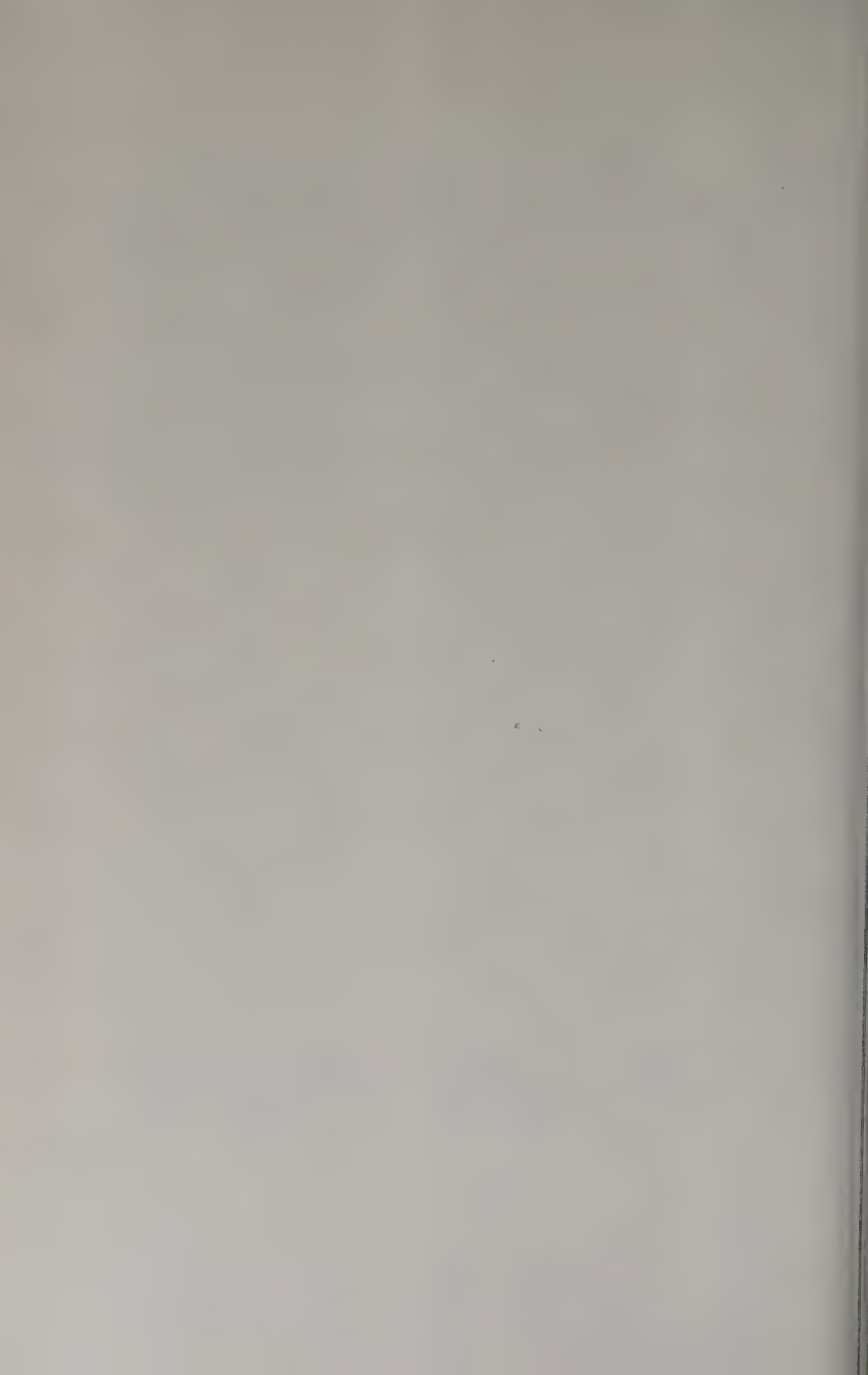
2. LECLERCQ et PROTEAU, "Intoxication par l'oxyde de carbone" (1970), p. 8955.

3. COOPER, Carbon monoxide. A bibliography (1966).

loin dans sa réduction aux phénomènes physico-chimiques sous-jacents. Pour certaines substances, telles que le curare ou la strychnine, on était parvenu à préciser le point d'impact dans l'organisme mais on n'avait pas réussi à expliquer la lésion locale par une réaction chimique bien définie. Dans son discours à l'occasion du centenaire de la naissance de Bernard, Albert Dastre, disciple le plus clairvoyant, n'a pas manqué de souligner que ce "travail sur l'oxyde de carbone, ... on peut le citer comme modèle du genre, c'est-à-dire comme le type des problèmes physiologiques complètement résolus, puisque le fait biologique, l'empoisonnement mortel, est ramené dans le monde physique et réduit à sa cause dernière, l'affinité chimique de l'oxyde de carbone pour l'hémoglobine¹".

Dans un certain sens, Claude Bernard a marqué les premiers pas vers la biologie moléculaire de nos jours.

1. DASTRE, "Le centenaire de Claude Bernard" (1914), p. 5.



C H A P I T R E I I I

LES POISONS DE FLECHES ET LA PHYSIOLOGIE NEURO-MUSCULAIRE

Il arrive - écrit Claude Bernard - qu'au départ d'une recherche expérimentale, le chercheur "provoque et fasse naître volontairement une observation". Au lieu d'attendre qu'un fait curieux se présente par hasard dans une circonstance fortuite, l'expérimentateur le provoque par une "expérience pour voir". La caractéristique principale de ce procédé consiste en l'absence d'une "idée préconçue". Claude Bernard cite l'exemple suivant :

"En 1845, M. Pelouze me remit une substance toxique appelée curare qui lui avait été rapportée d'Amérique. On ne connaissait alors rien sur le mode d'action physiologique de cette substance. On savait seulement, d'après d'anciennes observations et par les relations intéressantes de Alex. de Humboldt, de MM. Boussingault et Roulin, que cette substance d'une préparation complexe et difficile à déterminer tue très rapidement un animal quand on l'introduit sous la peau. Mais je ne pouvais point par les observations antérieures me faire une idée préconçue sur le mécanisme de la mort par le curare ; il me fallait avoir pour cela des observations nouvelles relatives aux troubles organiques que ce poison pouvait amener. Dès lors je provoquai l'apparition de ces observations, c'est-à-dire que je fis des expériences pour voir des choses sur lesquelles je n'avais aucune idée préconçue. Je plaçai d'abord du curare sous la peau d'une grenouille, elle mourut après quelques minutes ; aussitôt j'ouvris et j'examinai successivement, dans cette autopsie physiologique, ce qu'étaient devenues les propriétés physiologiques connues des divers tissus. Je dis à dessin autopsie physiologique

parce qu'il n'y a que celles-là qui soient réellement instructives. C'est la disparition des propriétés physiologiques qui explique la mort et non pas les altérations anatomiques. En effet, dans l'état actuel de la science, nous voyons les propriétés physiologiques disparaître dans une foule de cas sans que nous puissions démontrer, à l'aide de nos moyens d'investigation, aucune altération anatomique correspondante ; c'est le cas du curare, par exemple. Tandis que nous trouverons, au contraire, des exemples où les propriétés physiologiques persistent malgré des altérations anatomiques très marquées avec lesquelles les fonctions ne sont point incompatibles. Or, chez ma grenouille empoisonnée par le curare, le coeur continuait les mouvements, les globules du sang n'étaient point altérés en apparence dans leurs propriétés physiologiques, non plus que les muscles, qui avaient conservé leur contractilité normale. Mais, bien que l'appareil nerveux eût conservé son apparence anatomique normale, les propriétés des nerfs avaient cependant complètement disparu. Il n'y avait de mouvements ni volontaires ni réflexes, et les nerfs moteurs excités directement ne déterminaient plus aucune contraction dans les muscles. Pour savoir s'il n'y avait rien d'accidentel et d'erroné dans cette première observation, je la répétais plusieurs fois et je la vérifiai de diverses manières ; car la première chose indispensable quand on veut raisonner expérimentalement, c'est d'être bon observateur et de bien s'assurer qu'il n'y a pas d'erreur dans l'observation qui sert de point de départ au raisonnement. Or, je trouvais chez les mammifères et chez les oiseaux les mêmes phénomènes que chez les grenouilles, et la disparition des propriétés physiologiques du système nerveux moteur devint le fait constant.

Partant de ce fait bien établi, je pus alors pousser plus avant l'analyse des phénomènes et déterminer le mécanisme de la mort par le curare. Je procédai toujours par des raisonnements analogues à ceux signalés dans l'exemple précédent, et d'idée en idée, d'expérience en expérience, je m'élevai à des faits de plus en plus précis. J'arrivai finalement à cette proposition générale que le curare détermine la mort par la destruction de tous les nerfs moteurs, sans intéresser les nerfs sensitifs.

Dans les cas où l'on fait une expérience pour voir, l'idée préconçue et le raisonnement, avons-nous dit, semblent manquer complètement, et cependant on a nécessairement raisonné à son insu par syllogisme. Dans le cas du curare, j'ai instinctivement raisonné de la manière suivante : il n'y a pas de phénomène sans cause, et par conséquent pas d'empoisonnement sans une lésion physiologique qui sera particulière ou spéciale au poison employé ; or, pensai-je, le curare doit produire la mort par une action qui lui est propre et en agissant sur certaines parties organiques déterminées. Donc, en empoisonnant l'animal par le curare et en examinant aussitôt après la mort les propriétés de ses divers tissus je pourrai peut-être trouver et étudier une lésion spéciale à ce poison¹."

Tout d'abord, une rectification chronologique s'impose. C'est en juin 1844 et non pas en 1845 que Claude Bernard avait obtenu les premiers échantillons de curare et qu'il avait entrepris ses expériences avec ce poison américain. Cela ressort aussi bien de plusieurs déclarations imprimées de Claude Bernard lui-même² que de ses notes de laboratoire manuscrites³.

Depuis 1833, le chimiste Théophile-Jules Pelouze (1807-1867), ami et protecteur du jeune Bernard, avait déjà à sa disposition une petite quantité de curare rapportée en Europe par Boussingault. En 1844, de retour du Brésil où il avait séjourné environ dix ans, M. Goudot remis à Pelouze un pot contenant du curare et plusieurs flèches empoisonnées. Le voyageur français avait acheté ce curare en 1842 chez les Indiens Andaquies des bords de l'Amazone⁴. A cette époque, Claude Bernard venait

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 276-278.

2. BERNARD, Leçons sur les effets des substances toxiques ... (1857), p. 272 et 464 ; La science expérimentale (1878), p. 251 et 282.

3. Dans un numéro hors série de la Biologie Médicale, nous avons publié les textes manuscrits de Claude Bernard concernant les propriétés physiologiques des poisons de flèches. Ces textes témoignent du déroulement précis des expériences de Bernard et de l'évolution de ses conceptions toxicologiques. Dans ce chapitre, nous reprenons et développons certains thèmes que nous avons déjà abordés dans la préface de l'ouvrage mentionné. Voir GRMEK, Notes inédites de Claude Bernard sur les propriétés physiologiques des poisons de flèches (curare, upas, strychnine et autres), 1966. Cette publication sera citée ici sous une forme abrégée : GRMEK, Poisons de flèches.

4. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 249.

régulièrement travailler dans le laboratoire privé de Pelouze situé dans la rue Dauphine. C'était un laboratoire de chimie organique et Bernard s'y rendait pour faire, en collaboration avec le chimiste Barreswil, des recherches sur le suc gastrique et sur la nutrition. Rien d'étonnant donc à ce que Pelouze, se trouvant en possession d'une quantité considérable d'un poison exotique et encore mal connu, ait proposé immédiatement à Bernard, le "vivisectionniste" de son laboratoire, d'en faire des expériences sur des animaux¹.

Mais que savait-on au juste sur le curare au moment où Bernard commençait ses recherches ?

Premières relations sur les flèches curarisantes

Le terme curare (ou woorara, wourali, urari, etc.) désigne des mélanges très complexes que les Indiens d'Amérique tropicale utilisent depuis des temps immémoriaux pour enduire leurs flèches de chasse². L'existence de ce poison étrange a été dévoilée aux savants européens déjà vers le début du XVI^e siècle. La première mention des flèches au curare se trouve,

1. Dans un dossier sur Pelouze qui se trouve dans les Archives de l'Académie des Sciences, il y a cette remarque à propos du laboratoire de la rue Dauphine : "M. Pelouze y accomplissait des recherches intéressantes avec M. Claude Bernard sur le curare. M. Claude Bernard, sans être précisément l'élève de M. Pelouze, était l'hôte assidu de son laboratoire."

2. Le terme curare ou woorara dérive de la langue des Indiens Tupi. Etymologiquement il désigne ce qui tue un oiseau (uira = oiseau, por = tuer). La prononciation originale est probablement celle qu'indique Humboldt : uiraery. Il paraît que la première mention de ce terme indien dans un ouvrage européen remonte à 1596 : dans une liste de noms indigènes de la Guyane, Laurence Keymis, lieutenant de Sir Raleigh, signale que curari se rapporte à une plante vénéneuse. En 1648, dans son histoire naturelle du Brésil, Marggraff parle de curuiri. Selon Barrère (1741), "les Indiens enduisent leurs flèches avec le suc du cururu qui est une liane... à fruits rouges, en grappes". Les anciens auteurs de langue anglaise préfèrent les expressions woorara ou wourali à la forme curare. Claude Bernard s'est décidé pour cette dernière, à la suite d'une recommandation de Boussingault. Si la forme curare a aujourd'hui complètement supplanté toutes les autres, c'est en grande partie grâce au prestige des publications de Claude Bernard.

paraît-il, dans un vaste ouvrage géographique de Pietro Martire d'Anghiera (1457-1526), publié en 1516 sous le titre De rebus oceanicis et novo orbe. D'après cet auteur, les Indiens savent préparer plusieurs poisons terribles en se servant des parties broyées d'animaux venimeux et du jus de certaines plantes. Les vieilles femmes qui font distiller la substance toxique des branches d'un arbre particulier souffrent des vapeurs qui se dégagent lors de cette fabrication. La force de ce poison est telle que l'odeur suffit déjà à rendre malade et à presque tuer un homme. Chaque personne blessée par une flèche empoisonnée doit mourir ; la mort n'est pas toujours rapide. On peut combattre l'intoxication par une cautérisation de la plaie. Les Indiens connaissent un antidote mais ne veulent pas révéler son secret aux Espagnols. Le reste du récit de Pietro Martire est encore plus fabuleux¹.

Sans doute, les flèches au curare, ce "suc d'une herbe qui tue tout bas (sans qu'on sache d'où le coup est parti)", comme l'expliqua un sorcier indien à Humboldt, exerçaient le charme du merveilleux. Elles faisaient peur et en même temps éveillaient la curiosité des explorateurs. Les faits historiques et ethnographiques concernant le curare ne manquent pas d'attrait².

1. PIETRO MARTIRE, De orbe novo ; édité par F.A. MacNUTT (1912), t. II, p. 385-386. Voir FAULCONER-KEYS, Foundations of Anaesthesiology (1965), vol. II, p. 1135-113 ; et MacINTYRE, Curare (1947).

2. Voir en particulier le bel ouvrage de J.A. VELLARD, Histoire du curare (1965). Sur l'histoire des poisons de flèches en général, voir LEWIN, Die Pfeilgifte (1923) et PERROT et VOGT, Poisons de flèches et poisons d'épreuve (1913). Parmi les ouvrages médico-historiques anciens sur le curare, il faut signaler J. MÜNTNER, "Woorara" (1847) ; DIEU, Histoire du curare (1863) et MORONI, "Storia del curaro" (1865-1868). D'excellentes mises au point historiques ont été données par MacINTYRE, Curare, its history, nature and medical use (1947) et, plus récemment, par THOMAS, Curare, its history and usage (1964). Claude Bernard publia un récit historique assez érudit. Cf. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 238-256. Très honnêtement, Bernard déclare que ses renseignements d'ordre historique "ont été rassemblés par M.J. Müller dans l'article Woorara d'un dictionnaire encyclopédique allemand" (Op. cit., p. 241). Bernard se trompe en attribuant au célèbre physiologiste J. Müller l'article historique rédigé par J. Müntner, collaborateur de Virchow. Mais Bernard est aussi injuste envers lui-même, car son

Plusieurs livres et articles sur le curare commencent par l'affirmation que la véritable connaissance de ce poison date de 1595, car c'est alors que le célèbre explorateur anglais Sir Walter Raleigh aurait, le premier, apporté de Guyane en Europe des flèches empoisonnées. Il s'agit d'une légende aussi tenace que dépourvue de fondement historique¹.

C'est surtout dans les ouvrages des conquistadores, voyageurs et géographes espagnols qu'on trouve des indications sûres bien qu'encore peu détaillées sur des blessures mortelles provoquées par des flèches des Indiens de l'Amazonie et de la région de l'Orénoque. B. de Las Casas (1474-1566), "apôtre des Indiens", prélat espagnol qui s'est distingué de ses compatriotes en traitant les Indiens avec moins de mépris et de brutalité, raconte que le curare tue les vieilles femmes qui le préparent, que son seul antidote est l'eau de mer, etc. Des balivernes du même genre se trouvent dans les récits de G. Fernandez de Oviedo y Valdès (1535), d'Antonio de Herrera (1540) et de Cristoval d'Acuna (1641), auteurs qui, pourtant, savent bien de quoi ils parlent

Suite de la note de la p. 288.
historique est loin d'être une simple compilation. Signalons enfin, pour ce qui concerne la période récente dans l'histoire du curare, les publications de BOVET, Etat actuel du problème du curare (1960) ; GELMETTI, "Il curaro ..." (1966) ; BENNETT, "The history of the introduction of curare into medicine" (1968) ; et KARRER, "Geschichte der Curareforschung" (1967).

1. Il est vrai seulement que Raleigh a connu et mentionné des flèches empoisonnées. Cf. RALEIGH, The discoverie ... (1596). Son témoignage, confus et peu important, n'est ni le premier, ni le meilleur sur ce sujet. Raleigh n'a pas rapporté du curare en Europe. McIntyre croit avoir trouvé l'origine de cette légende dans une erreur faite par Müntner en 1847. Toutefois, elle s'est glissée déjà dans la célèbre biographie de Sir Raleigh rédigée par Caylay. En répétant cette affirmation, Bernard a contribué à la répandre. Pour montrer la ténacité de telles erreurs, il suffit de remarquer que le nom de Raleigh se trouve en tête de l'historique du curare même dans des ouvrages aussi importants et sérieux que le livre de PERROT et VOGT ou l'article tout récent dans l'Encyclopaedia Universalis (1968).

quand ils accusent les Indiens d'employer des armes horribles et redoutables. Selon Oviedo, les flèches indiennes sont empoisonnées par une sorte de petites pommes qui poussent sur certaines branches, au voisinage de la mer. L'eau de mer est le meilleur remède, sans être pour autant un antidote vraiment suffisant. Ce traitement n'a pu sauver que trois des cinquante soldats espagnols blessés par des flèches¹.

Nicolas Monardes (env. 1493-1588), médecin de Séville et auteur d'un ouvrage sur les médicaments apportés du Nouveau Monde, raconte qu'"un jour, des Espagnols, blessés par les flèches, furent enseignés par un certain Indien, qu'ils missent sur leurs playes le suc de tabaco". Monardes vante les vertus les plus diverses du tabac. D'après lui, une véritable expérience toxicologique avait été faite sur ordre royal : "Le Roy catholique mesme, voulant expérimenter les vertus de cette plante, commanda que l'on blessat un chien au gozier et qu'on frottat la playe avec la poison, de laquelle les chasseurs se servent, et peu après qu'on fit distiller dedans bonne quantité de suc et qu'on luy attachasse sur les playes les mesmes feuilles broyées : le chien fut guery avec une grande admiration de tous²."

Il est curieux que les auteurs des XVI^e et XVII^e siècles ne mentionnent pas une propriété particulièrement surprenante du curare, à savoir l'innocuité de son ingestion. Cette caractéristique du poison de flèches était certainement connue des Indiens depuis très longtemps, car elle favorise singulièrement l'emploi du curare pour la chasse : la viande des animaux tués par ce moyen peut être consommée sans danger. Cela n'a pas échappé aux missionnaires et aux voyageurs qui, au XVIII^e siècle, ont noué des relations amicales avec des indigènes américains.

1. Dans ces "pommes vénéneuses" d'Oviedo, Thomas croit reconnaître les fruits de la Strychnos toxifera. Voir THOMAS, Curare (1964), p. 14-16.

2. MONARDES, Segunda parte del libro, de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1571). Le texte de Monardes est cité d'après la traduction française d'A. Colin (Lyon, 1616, p. 37). Nous attirons l'attention sur l'usage du terme "expérimenter". Voir un exposé chez BENEDICENTI, Malati, medici e farmacisti (1947), vol. I, p. 658-659.

Voilà ce qu'en dit le Père José Gumilla (1686-1750), procureur de la mission jésuite de l'Orénoque qui, avant 1741, a vécu près de quinze ans parmi les tribus indiennes :

"La nation cavere ; les Caberres , la plus inhumaine, brutale et carnassière de toutes celles de l'Orénoque, possède le plus violent poison qui, à ce que je crois, existe sur la surface de la terre et en détient le monopole. Seule cette nation en connaît le secret et le fabrique, et en obtient ainsi de bonnes rentes de toutes ces nations qui directement ou par tiers interposés lui achètent le curare, nom donné à ce poison. On le vend dans des petites marmites neuves, ou dans des petits pots de terre dont le plus grand contient au plus quatre onces de ce poison dont la couleur rappelle celle d'un sirop de sucre foncé. Il n'a ni saveur ni goût spécial ; mis dans la bouche il peut être avalé sans aucun danger si les gencives ou la bouche ne présentent pas de blessure saignante. Il agit en effet uniquement sur le sang et il suffit qu'il en touche une goutte pour que tout le sang du corps se coagule avec la rapidité de l'éclair. C'est une merveille de voir qu'une blessure aussi légère qu'une piqûre d'épingle faite par une pointe de flèche avec du curare coagule tout le sang d'un homme, et le fait mourir d'une façon si instantanée qu'à peine a-t-il le temps de dire trois fois le nom de Jésus¹."

Le jésuite espagnol fit tuer "un singe qui se tenait debout sur une palme, accroché à une autre plus élevée par sa main gauche ; la flèche frappa à la poitrine ; il leva la main droite qui pendait le long de son corps en faisant le geste de vouloir arracher cette flèche (comme ils font avec celles qui n'ont pas de curare) ; mais en faisant ce geste et sans avoir le temps de toucher la flèche, il tomba mort au pied du palmier". Son corps fut aussitôt ouvert, et on trouva le sang coagulé. Voyant les Indiens manger la chair des singes tués par le poison de flèches, le Père Gumilla décida d'en faire autant. Il n'en éprouva aucun malaise. Si ce récit du Père Gumilla est rempli d'inexactitudes, il comporte

1. GUMILLA, Histoire naturelle ... de l'Orénoque (1758).

également des observations correctes et ne manque pas de bon sens.

Malheureusement, ce même auteur donne une description inepte de la préparation du curare. "Les Indiens - dit-il - tirent le curare d'une racine du même nom, qui est unique en son espèce, car elle ne pousse ni feuilles, ni rejetons, et elle se tient toujours cachée, comme si elle craignait de manifester sa malignité occulte. Elle ne croît point, comme les autres plantes, dans les terres ordinaires, mais dans la vase corrompue des lacs qui n'ont aucune issue ... Les Indiens Caverres ramassent ces racines, qui sont de couleur grise ; ils les lavent, les coupent en morceaux et les font cuire à petit feu dans de grandes marmites, dont il confie le soin à la vieille la plus inutile de la peuplade, et lorsque celle-ci est morte par la violence des vapeurs qui s'en élèvent, ce qui est assez ordinaire, ils en mettent une autre à sa place ..." Selon Gumilla, on juge de la qualité du curare et de la fin de sa cuisson par une sorte de test biologique : le bon curare, approché d'une plaie saignante, doit faire rentrer le sang.

Pour cette dernière partie du récit de Gumilla, nous partageons le jugement sévère de Claude Bernard, qui le trouve "dominé par les idées les plus superstitieuses"¹. Mais ce reproche pourrait encore mieux s'adresser aux élucubrations d'un autre membre de la Compagnie de Jésus, le Père Filippo Salvatore Gilij (1721-1789), doté à la fois d'une foi robuste et d'une crédulité incroyable. Après avoir parcouru pendant 18 ans les territoires arrosés par l'Orénoque et résidé plusieurs années à Santa-Fé de Bogota, Gilij rédigea une description historique et géographique de l'Amérique du Sud. Son ouvrage contient des remarques sur les flèches empoisonnées. Gilij connaît la sarbacane des Ottomachis, croit que le curare est préparé à partir d'un fruit vénéneux, désigne le sel comme antidote spécifique et raconte que le poison américain exerce une action toxique violente sur de jeunes arbres. Cette intoxication des arbres serait même le moyen auquel les sorciers

1. BERNARD, Op. cit., p. 264.

indiens auraient recours pour juger de l'efficacité du curare¹.

Le voyage de La Condamine

L'étude scientifique du curare débute avec le séjour de Charles Marie de La Condamine (1701-1774) en Amérique du Sud, où il s'est rendu en 1735 comme membre d'une expédition organisée par l'Académie des Sciences de Paris et chargée de la mesure d'un degré de méridien sur l'équateur. En juillet 1743, La Condamine, naviguant sur un affluent de l'Amazone, fait connaissance des flèches utilisées par les Indiens :

"Les Yameos - écrit-il - sont fort adroits à faire de longues sarbacanes, qui sont l'arme de chasse la plus ordinaire des Indiens. Ils y ajustent de petites flèches de bois de palmier, qu'ils garnissent, au lieu de plume, d'un petit ~~bouquet~~ ^{bourlet} de coton plat et mince, qu'ils font fort vite et fort adroitement, et qui remplit exactement le vide du tuyau ... J'ai vu souvent arrêter le canot, un Indien descendre à terre, entrer dans le bois, tirer un singe ou un oiseau perché au haut d'un arbre, le rapporter, et reprendre sa rame, le tout en moins de 2 minutes ... Ils trempent la pointe de leurs petites flèches, ainsi que celles de leurs arcs, dans un poison si actif, que quand il est récent, il tue en moins d'une minute l'animal pour peu qu'il soit atteint jusqu'au sang. Quoique nous eussions des fusils, nous n'avons guère mangé sur la rivière de gibier tué autrement, et souvent nous avons rencontré la pointe du trait sous la dent ; il n'y a à cela aucun danger ; ce venin n'agit que quand il est mêlé avec le sang, alors il n'est pas moins mortel à l'homme qu'aux autres animaux. Nous avons vu au Para plusieurs Portugais témoins de cette funeste épreuve, et qui ont vu périr leurs camarades en un instant, d'une blessure semblable à une piqure d'épingle. Le contrepoison est le sel, et plus sûrement le sucre,

1. GILIJ, Saggio di storia americana (1780-1784). Nous nous sommes attardé sur cet auteur parce qu'il est cité à plusieurs reprises par Claude Bernard, qui l'appelle "Salvator Gilius" et qui lui fait des reproches bien justifiés.

suivant l'opinion commune "...¹"

Un an plus tard, en attendant à Cayenne un bateau qui pourrait l'amener en Europe, La Condamine eut l'idée de briser un peu la monotonie d'une vie devenue trop paisible et cela en faisant des expériences assez spectaculaires sur la vitesse du son et sur le curare.

"Pendant mon séjour à Cayenne - dit La Condamine - j'eus la curiosité d'essayer si le venin des flèches empoisonnées que je gardois depuis plus d'un an conserveroit son activité, et en même temps si le sucre étoit effectivement un contre-poison aussi efficace qu'on me l'avoit assuré. L'une et l'autre expérience furent faites en présence du Commandant de la Colonie, de plusieurs Officiers de la garnison et du Médecin du Roi². Une poule légèrement blessée en lui soufflant avec une sarbacane une petite flèche, dont la pointe étoit enduite du venin il y avoit au moins treize mois, a vécu un demi-quart d'heure ; une autre piquée dans l'aile avec une de ces mêmes flèches, nouvellement trempée dans le venin délayé avec de l'eau, et sur le champ retirée de la plaie, parut s'assoupir une minute après ; bientôt les convulsions suivirent, et quoiqu'on lui fit avaler du sucre, elle expira. Une troisième piquée au même endroit avec la même flèche retrempée dans le poison, ayant été secourue à l'instant avec le même remède, ne donna aucun signe d'incommodité³".

Voilà un résultat expérimental bien embarrassant. Pourquoi la troisième poule n'a-t-elle pas succombé à la suite de la piqure ? La Condamine considère que, après tout, le sucre pourrait être un bon antidote. Mais la question lui semble demeurer encore sans réponse décisive. Ayant été rapatrié par l'intermédiaire des Hollandais, La Condamine s'arrête à Leyde et là, en janvier 1745, il refait ses expériences de Cayenne. Cette fois-ci, il se trouve devant un auditoire prestigieux : P. van Musschenbroek, B.S. Albinus, G. van Swieten et quelques autres célébrités.

1. LA CONDAMINE, Relation abrégée ... (1745), p. 425-426.

2. C'était le docteur Jacques-François Artur (1708-1779) de Caen, excellent naturaliste et correspondant de Réaumur.

3. LA CONDAMINE, Op. cit., p. 489.

À Leyde, "le poison dont la violence devoit être rallentie par le long temps et par le froid, ne fit son effet qu'après cinq ou six minutes ; mais le sucre fut donné sans succès. La poule que l'avait avalé, parut seulement vivre un plus longtemps que l'autre ; l'expérience ne fut pas répétée¹".

La Condamine est le premier savant qui ait apporté en Europe des quantités considérables de curare. D'après lui, "ce poison est un extrait fait par le moyen du feu, des suc de diverses plantes, et particulièrement de certaines lianes ; on assure qu'il entre plus de trente sortes d'herbes ou de racines dans le venin fait chez les Ticunas, celui dont j'ai fait l'épreuve, et qui est le plus estimé entre les diverses espèces connues le long de la rivière des Amazones²". L'explorateur français raconte que les Indiens préparent le curare en respectant un cérémonial particulier. La grande multiplicité d'ingrédients lui paraît aussi peu raisonnable et nécessaire que le grand nombre de substances diverses qui entrent dans la composition de la thériaque chez les pharmaciens d'Europe. Le principe actif du curare provient d'un nombre réduit de plantes, mais La Condamine ne connaît ni leur aspect ni leur nom.

Hérissant, Brocklesby et Bancroft

Le curare rapporté à Paris par La Condamine servit à François-David Hérissant (1714-1773), associé anatomiste de l'Académie des Sciences, pour faire des intoxications expérimentales sur les animaux les plus divers. Le mémoire de ce savant français, traduit en langue anglaise par le Dr Thomas S. Stack, fut présenté à la Royal Society (séance du 31 janvier 1750) et inséré dans les Philosophical Transactions³. Hérissant constate que le curare ne nuit ni aux insectes, ni aux pois-

1. Ibid., p. 459-460.

2. Ibid., p. 460.

3. HÉRISANT, "Experiments made on a great number of living animals..." (1750).

sons, ni aux reptiles. Par contre, tous les oiseaux et tous les mammifères sur lesquels Hérissant eut l'occasion d'expérimenter se montrèrent très sensibles à l'intoxication curarique et présentèrent à peu près les mêmes symptômes. Cet anatomiste habile ne se contenta pas de tuer par le curare des chats, des lapins, des chiens, des rats, des souris, de la volaille de toute sorte et des chevaux, mais il fit même périr ainsi un ours, un loup et un aigle que Réaumur désirait voir empaillés dans son Cabinet d'histoire naturelle.

D'après Hérissant, la mort par le curare est douce et peu douloureuse. Les symptômes cardinaux sont la paralysie musculaire et la dépression de la circulation. Malgré un nombre considérable d'autopsies, Hérissant échoua dans ses efforts de détecter un changement anatomique dû à l'action du curare, une lésion organique précise. Il trouva seulement que les muscles des animaux tués par le poison américain ont souvent une consistance visqueuse, gluante, et que le sang paraît changer de couleur et se coaguler plus facilement.

Hérissant avait entendu La Condamine raconter que les femmes indigènes qui préparent ce poison meurent à la suite de l'inhalation des vapeurs qui s'en dégagent. Au lieu de mettre en doute cette histoire, Hérissant y contribua, en fournissant un semblant de preuve : son garçon de laboratoire fut pris d'un fort malaise alors qu'on faisait brûler le poison américain dans une petite pièce close. Une expérience de l'anatomiste français sur lui-même donna des résultats encore plus convaincants. En lisant aujourd'hui le récit de ces expériences, nous comprenons sans mal qu'il s'agissait en vérité d'une intoxication typique par la vapeur de charbon.

Notre analyse des recherches d'Hérissant ne doit pas s'achever sur cette erreur de diagnostic. Pour rendre justice à cet anatomiste, rappelons l'exactitude de ses expériences et de ses conclusions sur les antidotes du curare. Ni le sucre, ni le sel marin n'a de valeur thérapeutique. D'ailleurs, écrit Hérissant, le poison agit trop rapidement pour qu'un antidote spécifique, s'il existe, puisse être appliqué à temps.

D'après les expériences sur les animaux dont la taille n'est pas trop petite, le seul salut peut être la cautérisation de la plaie au fer rouge immédiatement après l'introduction du poison.

Malgré une expérimentation animale qui réfutait sans équivoque l'efficacité du sel dans l'intoxication curarique, la croyance en l'utilité de l'eau de mer ou des urines avait une vie tenace. Ainsi, par exemple, le médecin brésilien J. Barbosa Rodrigues soutenait une telle opinion encore en 1903.

Le mathématicien et explorateur espagnol don Antonio de Ulloa (1716-1795) qui avait participé, avec La Condamine et Bouguer, à l'expédition du Pérou, s'était également intéressé aux poisons de flèches. Il réalisa quelques expériences et crut pouvoir prouver que le curare tue en coagulant le sang.

Lors de son séjour à Leyde, La Condamine avait donné du curare à un jeune médecin anglais, Richard Brocklesby (1722-1797), qui faisait alors ses études auprès du professeur Albinus. Revenant en Angleterre, Brocklesby publia, sous forme de lettre au président de la Royal Society, les résultats de plusieurs expériences vraiment intéressantes. Tout d'abord, il constata que le cœur d'un chat empoisonné continuait à battre jusqu'à environ deux heures après la mort apparente de cet animal. L'administration du sucre n'avait eu aucun effet sur le sort des bêtes intoxiquées. D'après Brocklesby, le poison américain peut être dangereux, voire mortel, même à la suite de son ingestion, mais la dose doit être alors beaucoup plus grande. Par contre, si le curare est introduit directement dans les vaisseaux sanguins, une petite quantité déclenche déjà une réaction foudroyante. Brocklesby fut probablement le premier expérimentateur à appliquer le curare par la voie intraveineuse¹.

L'explorateur et chimiste américain Edward N. Bancroft (1744-1821) fut en mesure de constater, pendant son séjour en Guyane, qu'il peut

1. BROCKLESBY, Phil. Trans., 1747, p. 408.

y avoir plusieurs manières de préparer le poison de flèches. L'ingrédient principal en est le plus souvent, et peut-être toujours, l'extrait d'une liane nommée woorara. La préparation n'est point une chose simple, et Bancroft répète l'information déjà donnée par La Condamine, à savoir que le poison des Ticunas de l'Amazonie est confectionné à partir d'une trentaine d'espèces différentes d'herbes et de racines. En outre, certaines tribus indiennes ajoutent au mélange végétal des dents et des foies de serpents venimeux. Toutefois, les Indiens Accawau confectionnent un poison de flèches en n'utilisant que cinq ingrédients, tous d'origine végétale. Le curare a l'aspect et la consistance d'une résine brune. Bancroft décrit quelques-unes des propriétés physico-chimiques de cette substance. Il sait parfaitement que les vapeurs qui s'exhalent lors de la préparation du curare ne comportent aucun danger pour les personnes présentes. Il tient pour fabuleux les récits anciens sur les souffrances des femmes chargées de la fabrication de ce poison¹.

Pour tirer au clair la question du mode d'action du curare sur le sang, Bancroft fit des expériences in vitro : il mit le poison indien en contact avec du sang frais d'homme. Contrairement à ce qu'on pouvait s'attendre à la suite des observations antérieures, le curare empêcha la coagulation du sang au lieu de la rendre plus rapide. Appliqué sur la peau privée de son épiderme, le curare de Bancroft provoqua une réaction inflammatoire violente. Lors d'une expérience, Bancroft reçut dans l'oeil, par inadvertance, une goutte du sang mélangé à du curare ; une conjonctivite forte mais sans autres conséquences s'ensuivit. Bien que d'origine nord-américaine, Bancroft a passé la dernière partie de sa vie en Angleterre et c'est grâce à lui que Brodie a pu faire, à Londres, ses expériences fondamentales sur le curare.

1. BANCROFT, An essay on the natural history of Guiana ... (1769), p. 281 et suiv. Cf. BERNARD, Op. cit., p. 244-245 et 164-265. - En 1768, c'est-à-dire à peu près en même temps que Bancroft, un jésuite autrichien, Franz Xav. Veigl (1723-1798), a publié une description de la préparation et des propriétés du curare qui, dans l'essentiel, ne diffère pas du récit de l'explorateur américain. Voir GICKLHORN, "Der erste wissenschaftliche Bericht über das Curare" (1961).

Un expérimentateur habile :

Felice Fontana

Le prochain auteur du XVIII^e siècle qui nous intéresse ici n'est plus un explorateur des pays tropicaux. Toutefois, si le naturaliste italien Felice Fontana (1730-1805) ne connaît pas de visu les données géographiques et ethnographiques sur les poisons de flèches américains, il a l'avantage indéniable d'être un toxicologue instruit et un expérimentateur de génie¹.

C'est vers 1779, à Londres, que Fontana obtint du célèbre médecin anglais Heberden plusieurs flèches empoisonnées et même un pot cacheté contenant du curare. Ce pot avait été apporté d'Amazonie par don Pedro Vincente Maldonado (1704-1748), ancien gouverneur de la province des Esmeraldas à Quito. Nous savons par la relation du voyage de La Condamine que ce dernier se trouvait en compagnie de Maldonado au moment même où il se procura le curare des Indiens Ticunas. Cela revient à dire que le poison utilisé par Fontana dans ses expériences est identique à celui employé par La Condamine et par Hérissant.

Instruit par de longues et patientes recherches sur le venin de la vipère, Fontana expérimenta avec le curare - comme il le dit lui-même - "par degrés, en prenant toutes les précautions possibles". Tout d'abord, il démontra que les pigeons peuvent respirer impunément aussi bien la poussière de curare que les vapeurs, qui se dégagent lorsqu'on le fait bouillir, ou la fumée qui s'élève du poison sec lorsqu'on le jette sur des charbons ardents. Fontana s'exposa lui-même à ces vapeurs ; il les trouva d'une odeur désagréable et nauséabonde mais parfaitement innocentes. Ainsi fut détruite la légende sur les misères des vieilles femmes indigènes condamnées à la préparation du curare, légende qui, de Pietro Martire à La Condamine, avait tellement frappé les explorateurs du Nouveau Monde. Selon Fontana, La Condamine s'est laissé abuser

1. Pour la vie et l'oeuvre de Fontana, voir VEDRANI, Un grande naturalista... (1916) ; BILANCIONI, "Felice Fontana Trentino" (1930) ; BRAZIER, "Felice Fontana" (1963).

à ce propos "par le récit très douteux de quelque naturel de ce Pais ; et c'est aussi sur des pareilles autorités, qu'il a cru que le sel et le sucre même fussent des spécifiques contre ce poison. Mes expériences m'ont appris pour tant, qu'ils ne sont d'aucune valeur, et que ce seroit en vain qu'on se flatteroit d'obtenir la guérison par ce remède, si on auroit eu le malheur d'avoir été vraiment empoisonné par le Ticunas"¹.

Ensuite, Fontana constata que le poison américain ne provoque aucune réaction locale ou générale, si on l'applique dans l'oeil d'un animal. Par contre, Fontana n'est pas convaincu de son innocuité dans l'application par voie buccale. Il est vrai, dit-il, qu'on peut manger impunément les animaux tués avec les flèches empoisonnées, mais c'est peut-être seulement parce que, alors, la dose est infime. Après une longue série d'expériences sur les lapins, les pigeons et les cochons d'Inde, Fontana arriva à la conclusion "que le poison américain pris intérieurement est un poison, mais qu'il en faut une quantité sensible pour tuer même un petit animal"². Les animaux succombaient à l'ingestion de 5 à 10 grains de curare, surtout s'ils étaient à jeun.

En ce qui concerne l'empoisonnement par la voie parentérale, Fontana remarqua que les animaux sont parfois sauvés par le sang qui coule de leur blessure et expulse le poison. L'application du curare sur la peau égratignée est déjà dangereuse, mais les animaux survivent parfois, ce qui n'est pas le cas après administration intramusculaire. Il faut environ un centième de grain de curare pour tuer un petit animal, mais il est nécessaire que le poison se dissolve dans l'organisme³. L'intro-

1. FONTANA, Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains ... (1781), vol. II, p. 83-87. Notons qu'un bref aperçu sur les expériences de Fontana fut publié déjà en 1780 dans un fascicule des Philosophical Transactions. - Pour un examen récent de ces expériences, voir BENEDICENTI, Malati, medici e farmacisti (1951), vol. II, p. 1180-1185, et ECKHARD, "Ein Beitrag ..." (1877), p. 107-110.

2. FONTANA, Op. cit., vol. II, p. 90.

3. Ibid., p. 95.

duction du poison dans les parties peu vascularisées (la crête des poules, certains endroits dans les oreilles des lapins, les tendons et les ligaments, etc.) ne comporte pas de danger mortel. Fontana constata que les acides minéraux enlèvent au curare ses propriétés nuisibles, tandis que les sels alcalins ne l'altèrent nullement. Ayant découvert cette action des acides sur le poison de flèches, Fontana songea à utiliser l'acide nitreux comme remède topique contre ce genre d'intoxication. L'expérience lui montra l'inutilité d'un tel procédé. Quand le poison est déjà introduit dans les humeurs de l'organisme, tout remède vient trop tard¹.

Par une série d'expériences où l'introduction de l'agent toxique fut accompagnée de la ligature des membres concernés et même de leur amputation, Fontana étudia la vitesse avec laquelle le curare se répand dans l'organisme. La diffusion du poison américain est plus lente que celle du venin de vipère. Une amputation rapide du membre blessé peut sauver la vie encore plus sûrement dans le premier de ces empoisonnements que dans le second¹. Une différence nette entre le curare et le venin de la vipère consiste dans la réaction locale des tissus autour de la blessure : elle est pratiquement nulle dans le premier cas et très importante dans le second. Fontana réussit à empoisonner avec les flèches américaines non seulement les animaux de laboratoire habituels (y compris les grenouilles) mais également des anguilles, des serpents et une tortue. Toutefois, les couleuvres ne mouraient pas mais souffraient uniquement d'un engourdissement passager².

Enfin, Fontana se posa la question suivante sur le lieu et le mécanisme de l'action curarisante : "Il me restoit à examiner l'action de ce poison sur les animaux vivants, ou à voir quelles sont les parties altérées par le poison américain dans l'animal, à l'effet de lui donner la mort³". C'est telle quelle la question que Claude Bernard indiquera

1. Ibid., p. 96-103.

2. Ibid., p. 103-106.

3. Ibid., p. 106.

comme étant le point de départ de ses propres recherches sur le curare.

A première vue, l'explication la plus séduisante serait de supposer que le poison de flèches empêche le fonctionnement du système nerveux. "Tout concuroit à faire croire - écrit l'abbé italien - qu'il excite une de ces maladies que les médecins modernes appellent nerveuses ; et que l'action de ce poison s'exerce directement contre le système nerveux". En faveur de cette hypothèse, Fontana cite les symptômes de l'intoxication par le curare : convulsions, paralysie, sentiment diminué. Les troubles sont fonctionnels en ce sens que l'animal ayant survécu à la phase aiguë de l'intoxication se porte très bien. D'après Fontana, ce serait une caractéristique des maladies nerveuses. Mais notre auteur demeure prudent et conclut qu'il faut "recourir à l'expérience, et ne pas se laisser séduire par des vaines théories, et par des raisons apparentes¹".

La fierté de Fontana, c'est de "procéder toujours avec méthode". Que fera-t-il donc pour découvrir le mécanisme de cette intoxication ? Il agira d'une manière que Bernard n'aurait certainement pas démentie. En voici l'idée conductrice : exposer isolément les principaux éléments anatomiques du corps à l'action du poison et observer les changements qui auront lieu lors de cette mise en contact.

Le premier pas : l'action du curare sur le sang in vitro. Fontana coupa la tête à un pigeon, fit couler le sang dans deux récipients en verre et, ce sang étant encore chaud, ajouta dans le premier récipient quatre gouttes de poison dissous dans l'eau et, dans le second, quatre gouttes d'eau pure. Au bout de deux minutes, le sang dans le récipient avec l'eau simple s'était coagulé ; l'autre sang ne se coagula point et devint plus sombre. L'examen au microscope montra que les globules rouges conservaient leur forme. Par conséquent, l'action toxique du curare ne peut être attribuée ni à une coagulation du sang intra vitam, ni à une hémolyse. Notons que Fontana avait bien pris soin de faire la

1. Ibid., p. 106-107.

contre-épreuve (ajout d'eau pure) et de répéter cette expérience plusieurs fois¹.

En faisant l'autopsie des animaux tués par le curare, Fontana observe que les muscles sont plus pâles que d'habitude², que les grandes veines auprès du cœur paraissent plus gonflées et, surtout, que les poumons contiennent de grosses taches livides. Il examina au microscope et décrivit admirablement des parties emphysémateuses des poumons. Cependant, Fontana avait bien conscience qu'une paralysie aussi grave et aussi momentanée que celle observée dans l'empoisonnement par le curare ne peut pas être attribuée à la lésion d'un organe viscéral. Il considéra donc les changements pulmonaires comme un phénomène secondaire et non pas comme l'origine des troubles d'ordre général³. Alors, il introduisit le poison américain directement dans la veine jugulaire d'un gros lapin : l'animal mourut foudroyé. "Ce poison introduit immédiatement dans le sang par la jugulaire tue plus promptement que le venin de la vipère, et agit à beaucoup moindre dose. La mort suit de si près l'introduction du poison dans le sang, qu'elle prévient ordinairement les convulsions. Si l'on emploie ce poison en moindre quantité, on observe alors les convulsions, et les battements accoutumés..."⁴

C'est à ce moment qu'un faux raisonnement détourna l'abbé Fontana de cette "vérité d'expérience" qu'il chérissait tant : tuant à l'instant même où il est injecté dans le sang, le poison n'a pas le temps d'agir sur d'autres éléments organiques que le sang lui-même, donc son action principale ne peut pas s'exercer sur le système nerveux.

"La mort qui arrive à l'instant, où l'on introduit ce poison par la jugulaire dans le sang d'un animal, paroît une démonstration sans réplique, que dans ces cas toute l'action du poison s'exerce contre le sang même, et que le système nerveux n'est point affecté ou altéré. Mais

1. Ibid., p. 107-109.

2. Bernard les trouvera, au contraire, plus rouges.

3. Ibid., p. 106-107.

4. Ibid., p. 110-112.

tout cela n'est pas encore une preuve que les nerfs ne puissent être plus ou moins affectés par ce poison, lorsque la mort arrive beaucoup plus tard, et lorsqu'on applique à l'extérieur ce poison sur les parties blessées ...¹"

Ne soyons pas dupes de ce dernier argument, que Fontana avance seulement pour le mieux démolir dans la suite de son mémoire. L'idée d'un double mécanisme de la mort par le curare qui tuerait à la fois rapidement par le sang et lentement par les nerfs, voilà de quoi faire souffrir l'amateur d'harmonie et de simplicité qu'était notre abbé. En vérité, cette idée n'est qu'un paradoxe littéraire dont Fontana se servit pour introduire une nouvelle série d'expériences où le curare est appliqué directement à la surface des nerfs intacts et sur les nerfs coupés ou blessés.

Fontana plaça sur le nerf sciatique d'un lapin un flocon de fils bien imbibés de curare, isola par un linge ce flocon et enferma la plaie opératoire. Le lapin mourut curarisé. Fontana ne se donna pas pour vaincu ; il multiplia les précautions (isolement de plus en plus raffiné du curare dans le corps de l'animal) et obtint enfin que des lapins ayant le tronc d'un nerf en contact direct avec le curare ne paraissent pas en être empoisonnés. Il en fut de même après application directe du poison sur un nerf blessé ou sur le bout d'un nerf sectionné². Face à la "constance des résultats de ces expériences sur les nerfs" et ne voulant pas "supposer ce qu'on ne voit pas", ni "croire ce qui est contredit par l'expérience", Fontana se crut autorisé à en conclure ceci :

"Le poison américain, semblable en cela au venin de la Vipère, n'empoisonne pas par les nerfs ; et c'est un suc innocent, de quelque manière qu'il y soit appliqué. Mais il tue sous la plus petite dose, et dans l'instant, si on l'introduit dans le sang par la jugulaire,

1. Ibid., p. 112.

2. FONTANA, Op. cit., vol. II, p. 113-116.

comme fait le venin de la vipère. Son action est donc toute contre le sang, et ne s'exerce nullement contre les nerfs, quel que soit d'ailleurs le principe, ou le mécanisme par le quel il cause la mort¹."

Pour Fontana, cette conclusion n'est pas une hypothèse mais un fait établi par la méthode expérimentale. C'est pourquoi il prend le plus grand soin de le séparer de ses autres affirmations qu'il considère comme de "simples conjectures plus ou moins probables".

"La mort - écrit Fontana - qui suit immédiatement l'introduction du poison dans le sang, pourroit faire soupçonner qu'il y a dans cette humeur un principe plus actif, plus subtil, plus volatil, qui échappe à la meilleure vue, et même au microscope. Ce principe dans cette hypothèse paroîtroit nécessaire à la vie, et c'est sur ce principe que le poison sembleroit porter principalement son action ... Dans cette hypothèse, ce principe actif et vital, pourroit être considéré comme le résultat de toute l'économie animale, sans en exclure les nerfs, qui pourroient même y contribuer pour la plus grande partie²."

Avec les connaissances actuelles, rien n'est plus facile que de découvrir l'erreur du "raisonnement expérimental" de Fontana. Le nerf ne se compose pas seulement du tronc nerveux ; pour prouver qu'un poison n'agit pas sur les nerfs, il faut donc expérimenter en l'appliquant à toutes les structures nerveuses. A la suite de ses expériences, Fontana a parfaitement le droit de conclure que le curare n'agit pas sur le tronc nerveux, mais il se trompe lourdement en supposant que la même chose est valable pour le nerf tout entier.

Interprétées correctement, les expériences de Fontana contiennent déjà la clef de l'énigme ou, au moins, une indication pour la poursuite des recherches. D'une part, les symptômes de l'intoxication par le curare montrent clairement - et Fontana le reconnaît - le rôle essentiel

1. Ibid., p. 116.

2. Ibid., p. 117-118.

joué par le système nerveux dans la débacle rapide de l'organisme ; d'autre part, les expériences admirablement exécutées prouvent que le poison n'attaque pas les troncs nerveux. La conclusion la plus simple et la plus évidente n'est-elle pas que le curare agit sur un autre élément nerveux, notamment sur les terminaisons nerveuses dans les muscles ?

La preuve qu'un tel raisonnement a bien été à la portée des physiologistes du XVIII^e siècle, nous la trouvons chez Fontana lui-même. Il fait ce raisonnement, mais malheureusement en le traitant comme une objection qu'il écarte avec des sophismes.

Voici comment Fontana a touché de près, et raté, la bonne solution : "Quelqu'un pourra objecter, que peut-être le venin de la Vipère, et le poison américain, n'agissent que sur les dernières extrémités nerveuses, et que c'est la raison pour la quelle, ils sont innocents quand on les applique aux troncs nerveux. Mais que ne peut-on pas objecter quand on ne veut que faire des objections, et imaginer des difficultés ? La plus petite circonstance différente suffit alors. Et qui ne saura trouver quelque différence, quand il est si difficile que deux choses soient entièrement semblables en tout ? Quant à moi, j'observe que la substance interne des troncs nerveux ne paroît pas différente de celle qui est à l'extrémité des mêmes nerfs ; que le tronc est sujet à la douleur comme le sont les extrémités, et que je n'imagine pas des hypothèses qui ne soient point confirmées par les faits¹."

Décidément, l'on ne se méfie jamais assez des pièges que pose le raisonnement et de cette prédilection secrète qu'on éprouve pour certaines solutions. Fontana aurait dû écarter l'objection qui lui a été faite (ou qu'il a inventée lui-même), et cela non pas par une joute oratoire mais en réalisant des expériences dans des conditions nouvelles et appropriées. Il a commis la faute typique de considérer comme superflue une expérience, car il s'était déjà fait une idée

1. Ibid., p. 119.

précise sur son issue. Fontana est sans doute la victime d'une idée préconçue : dès le début de ses expériences avec le curare, son désir secret était de démontrer qu'il n'y a pas de différence essentielle entre le mode d'action de ce poison et celui du venin de la vipère. Ce qui, au début, a été le grand avantage de Fontana, à savoir ses connaissances toxicologiques particulières, est devenu, au moment où il fallait tirer des conclusions, un grave obstacle épistémologique.

Après son retour en Italie en 1780, Felice Fontana fit quelques expériences nouvelles avec le poison des flèches provenant de la tribu des Ticunas. En empoisonnant de gros serpents, il constata que le curare provoque une sorte d'engourdissement progressif et une mort apparente : l'animal est paralysé, ses muscles ne réagissent pas à une irritation mécanique, il ne donne aucun signe de vie mais il ressuscite après plusieurs heures ou même après quelques jours. "Rien ne m'a autant surpris - écrit Fontana - que cette espèce de retour à la vie dans un animal aussi gros, et que cette suspension de tous les mouvements vitaux, pendant un si grand nombre d'heures¹." Des expériences sur deux tortues confirmèrent que le poison américain agit non seulement sur le sang mais également sur "le principe de l'irritabilité des muscles". Fontana découvrit un phénomène déconcertant : si la curarisation paralyse les muscles du corps, il n'en va pas de même pour le muscle cardiaque. Après l'ouverture de la cavité thoracique de tortues apparemment mortes, le coeur se mettait à battre, soit spontanément, soit après une irritation mécanique et l'exposition à un courant d'air².

1. *Ibid.*, p. 122.

2. *Ibid.*, p. 122-124.

Humboldt et la préparation du curare

Le curare n'a pas échappé à la curiosité de ce savant universel que fut Alexander von Humboldt (1769-1859). Lors de son voyage en Amérique du Sud, fait en compagnie du botaniste français Aimé Bonpland de 1799 à 1804, Humboldt assista, dans le village d'Esmeraldas (Equateur), à une grande fête de cueillette. Après avoir ramassé diverses branches, racines et fruits, les indigènes s'enivrèrent. "Nous fîmes assez heureux - raconte Humboldt - pour trouver un vieil Indien moins ivre que les autres, et qui était occupé à préparer le poison curare avec des plantes fraîchement recueillies. C'était le chimiste de l'endroit. Nous trouvâmes chez lui de grandes chaudières d'argile destinées à la cuisson de sucs végétaux, des vaisseaux moins profonds favorisant l'évaporation par la surface qu'ils présentent, des feuilles de bananier roulées en cornets et servant à filtrer des liquides plus ou moins chargés de substances filandreuses. Il régnait le plus grand ordre et la plus grande propreté dans cette cabane, qui était transformée en laboratoire de chimie. L'Indien qui devait nous instruire est connu dans la Mission sous le nom de maître du poison (amo del curare). Il avait cet air empesé et ce ton de pédanterie dont on accusait jadis les pharmaciens en Europe". La préparation du poison sembla à Humboldt "d'une grande simplicité". L'ingrédient principal était une liane toxique appelée bejuco de mavecure. Humboldt avait vu seulement les branches sans feuilles mais il n'hésita pas à dire que, sans aucun doute, elles provenaient "de la famille des Strychnées". Les Indiens ne considéraient pas comme toxique le suc de la liane récemment recueillie. La substance vénéneuse se trouve dans l'écorce et dans une partie de l'aubier. Le vieux sorcier râcla les branches avec un couteau et écrasa l'écorce sur une pierre à broyer. Il fit alors une infusion à froid et la filtra à travers une feuille de bananier ; le liquide filtré fut concentré par évaporation sur un feu lent. "On juge d'après le goût plus ou moins amer, si la concentration par le feu a été poussée assez loin." Les vapeurs ne sont guère nuisibles et on peut goûter le poison sans grand

risque. "Son goût - écrit Humboldt - est d'une amertume très agréable, et nous en avons souvent avalé de petites portions, M. Bonpland et moi. Le danger est nul, si l'on est bien sûr que l'on ne saigne pas des lèvres ou des gencives ... Les Indiens regardent le curare pris intérieurement comme un excellent stomachique¹." A la liqueur toxique épaissie, il faut ajouter un suc très gluant provenant de la plante kiracaguero ; cela donne au produit final une qualité qui est indispensable pour un enduit des flèches. Au moment où on verse le suc gluant dans la liqueur vénéneuse, celle-ci se noircit et devient un sirop assez consistant : le curare de commerce. Son prix est très élevé².

Humboldt est le premier savant européen à avoir vu de ses propres yeux la préparation du curare. Son récit est détaillé, très précis et absolument digne de foi. Bon connaisseur de la flore américaine, il a eu, en plus, le concours d'un botaniste professionnel, Aimé Bonpland, ce qui renforce son témoignage et notamment sa détermination botanique de la liane toxique. Le curare d'Esmeraldas a, à coup sûr, été préparé à partir d'une plante appartenant au genre Strychnos.

Lors de ses expéditions dans la Guyane anglaise, le naturaliste allemand Richard Schomburgk (1811-1891) qui continuait les recherches

1. En effet, le curare étant un histaminolibérateur, son emploi comme digestif et stomachique peut se justifier par les connaissances pharmacologiques modernes.

2. HUMBOLDT, Voyage aux régions équinoxiales ..., tome II, 1819, livre 8, p. 547-556. Le témoignage de Humboldt sur la préparation du curare est publié également dans les Annales de chimie t. 39, 1828, p. 30-37. Pour les circonstances et les résultats du voyage de Humboldt et Bonpland, voir en particulier MINGUET, Alexandre de Humboldt, historien et géographe de l'Amérique espagnole (1969). Il est aussi intéressant de lire à ce propos BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 246-247. Bernard pense que Humboldt n'a pas assisté à toute la préparation et que le sorcier a pu ajouter à son produit d'autres ingrédients, notamment des substances animales. - Quelques informations supplémentaires sur le curare se trouvent dans une lettre que Humboldt écrivit à Leschenault le 22 novembre 1810. Voir Annales du Muséum, t. 16, 1810, p. 462-464.

entreprises tout d'abord par son frère Robert, a pu observer la fabrication du curare dans des conditions permettant un bon contrôle du processus dans son ensemble et aussi la détermination botanique des plantes lors de la cueillette. Schomburgk a pleinement confirmé les dires de Humboldt et constaté que le meilleur curare provient de la Strychnos toxifera¹. Humboldt a très bien remarqué que les différents poisons de flèches vendus sous le même nom dans la région de l'Orénoque et en Amazonie ne sont pas identiques. Il loue le toxicologue Orfila d'avoir "très judicieusement séparé le woorara de la Guyane hollandaise, le curare de l'Orénoque, le ticunas de l'Amazone, et toutes ces substances que l'on a réunies trop vaguement sous le nom de poisons américains". Le botaniste et médecin allemand Karl Friedrich von Martius (1794-1868) qui, avant de devenir directeur du Jardin botanique de Munich, a participé à une expédition scientifique au Brésil (1817-1820), distingue en effet au moins cinq différents types de curare.

Aujourd'hui, nous ne sommes en mesure de déterminer ni la composition chimique précise, ni l'origine botanique exacte des curares qui ont servi aux anciens expérimentateurs. À notre connaissance, aucun échantillon des curares utilisés par La Condamine, Humboldt ou Claude Bernard n'est conservé.

D'après une proposition du chimiste allemand R. Boehm (1886), il est classique de diviser les curares préparés par les Indiens de l'Amérique du Sud en trois groupes : les curares en tubes de bambou, les curares de pot et les curares en calebasse. Ces derniers sont les plus puissants poisons de flèches connus². Richard Gill a dénié les significations botanique et chimique attribuées traditionnellement à la

1. SCHOMBURGK, "On the urari" (1841) et Reisen in British Guiana (1847-1848).

2. Avec un gramme de toxiférine ou de C-mavacurine (alcaloïdes actifs du curare en calebasse) il est théoriquement possible de tuer environ 100-300 tonnes de souris (Karrer, 1967). C'est un chiffre qui frappe l'imagination mais qui, à vrai dire, n'a aucune signification réelle. Le fait est simplement que des doses infimes sont létales.

division mentionnée¹. Néanmoins, il est permis de supposer que, au moins grosso modo, les deux derniers groupes proviennent de diverses espèces du genre Strychnos, tandis que les curares en tubes contiennent des extraits de Chondodendron tomentosum et de Ch. toxiferum (famille des Ménispermacées et non pas, comme le genre Strychnos, famille des Loganiacées). Les "ticunas" de La Condamine (c'est-à-dire les poisons qui ont servi à Hérissant, à Brocklosby et à Fontana) contenaient probablement des extraits d'un Chondodendron² ou, peut-être, de la Strychnos Castelnauana Weddell³. Par contre, les curares de Claude Bernard ont été préparés à partir de la liane Strychnos toxifera Schomburgk. Cette constatation est importante, car elle peut rendre compte de certaines différences dans les résultats des expériences.

Pour rendre bref un long discours, disons que les aspects botaniques du problème des curares ne sont pas encore complètement résolus⁴.

Humboldt envoya aux chimistes parisiens Fourcroy et Vauquelin des pots de curare de l'Orénoque et des noeuds de bambou remplis de poison des Ticunas. Après son retour en Europe, il donna un peu de cette précieuse substance à Magendie et à Raffeneau-Delile.

Connaissant très bien la physiologie du système nerveux et ayant lui-même fait de nombreuses expériences d'électrophysiologie, Humboldt ne pouvait pas ne pas se poser des questions sur le mode d'action du curare. Il remarqua que le curare diffère nettement des poisons tirés des Strychnées de l'Afrique, car il est "sans annoncer l'approche de la mort par l'excitation violente de la moelle épinière". Humboldt

1. Cf. GILL, White water and black magic (1940).

2. La plante Chondodendron tomentosum fut décrite en 1794 par Hipolito Ruiz et José Pavon.

3. Cette plante fut découverte lors de l'expédition française de Francis de Castelnau en Amérique du Sud (1846).

4. Une excellente mise au point par McINTYRE, Op. cit., p. 36-56. Voir aussi BARBOSA RODRIGUES, L'uiraeri ou curare (1903) ; PERROT et VOGT, Poisons de flèches ... (1913) ; PARIS, "Les curares ..." (1949), et THOMAS, Curare (1964), p. 44-52.

appliqua un petit morceau de curare sur le nerf crural d'une grenouille préparée à la manière de Galvani ; la réaction du muscle à l'excitation électrique n'en fut pas changée.

"J'ai mis en contact - écrit Humboldt - le curare le plus actif avec les nerfs cruraux d'une grenouille sans apercevoir aucun changement sensible en mesurant le degré d'irritabilité des organes au moyen d'un arc formé par des métaux hétérogènes. Mais les expériences galvaniques ont à peine réussi sur des oiseaux, quelques minutes après que je les avais tués par une flèche empoisonnée. Ces observations offrent de l'intérêt, si l'on se rappelle que la solution de l'upas tiétié versée sur le nerf sciatique, ou insinuée dans le tissu du nerf, ne produit aucun effet sensible sur l'irritabilité des organes par le contact immédiat avec la substance médullaire¹."

Nous voyons que Humboldt faillit découvrir la différence qui, chez un animal curarisé, existe entre l'excitation galvanique directe des muscles et leur excitation indirecte par la voie nerveuse².

Brodie, Waterton et l'anesse Wouralia

En 1811 et 1812, le chirurgien anglais Sir Benjamin Collins Brodie (1783-1862), futur président de la Royal Society, fit quelques expériences particulièrement instructives. En appliquant le curare en poudre sur des plaies superficielles de plusieurs cochons d'Inde et en autopsiant ces animaux rapidement après l'empoisonnement, Brodie montra que la paralysie de tous les muscles et l'arrêt de la respiration, qui

1. HUMBOLDT, Voyage ..., tome II (1819), livre 8, p. 553. Ce passage n'est pas reproduit dans l'extrait de la relation de Humboldt, publié dans les Annales de chimie. Il est probable que Bernard n'en a jamais pris connaissance, car il cite toujours la version de l'extrait et non celle de l'édition originale.

2. Cf. McINTYRE, Op. cit., p. 87. Pour les connaissances physiologiques de Humboldt, voir ROTHSCUH, "A. von Humboldt und die Physiologie seiner Zeit" (1959) p. 97 et suivantes.

s'installent environ 10-30 minutes après l'application du curare, ne doivent pas être interprétés comme signes définitifs de la mort. Pendant une certaine période au moins, la mort n'est qu'apparente. En ouvrant le thorax des animaux curarisés qui sont paralysés au point de paraître morts, Brodie découvrit que leur coeur battait encore et faisait circuler un sang sombre. La respiration artificielle prolongea la survie des animaux intoxiqués mais le chirurgien anglais ne parvint pas à leur sauver définitivement la vie. Ayant dépensé la petite quantité de curare apportée en Angleterre par Bancroft, Brodie dut interrompre ses premières expériences. Dans l'intoxication par le curare, conclua-t-il, "le coeur continue à agir après la mort apparente, et la circulation peut être maintenue au moyen de la respiration artificielle. Il est évident que ce poison agit d'une certaine manière sur le cerveau, et que l'arrêt des fonctions de cet organe est la cause immédiate de la mort"¹.

Brodie a communiqué ces conclusions à la Société Royale de Londres dans la séance du 21 février 1811. Un an plus tard, le 27 février 1812, il informa la même illustre Compagnie qu'il avait reçu un peu de ce précieux poison américain et qu'il avait immédiatement institué deux expériences dont le résultat satisfaisait ses prévisions. Dans la première expérience "un animal apparemment mort à cause du curare a été rétabli, bien que les fonctions du cerveau parussent complètement suspendues pour une longue période ; dans l'autre expérience, s'il n'a pas été possible d'obtenir le rétablissement définitif, la circulation a été néanmoins maintenue pendant plusieurs heures après l'arrêt des

1. "The results of other experiments, which I have made with the woorara, were similar to those just described. The heart continued to act after apparent death, and the circulation might be kept up by means of artificial respiration. It is evident that this poison act in some way or another on the brain, and that the cessation of the functions of this organ is the immediate cause of death" - BRODIE, "Experiments and observations..." (1811). Ce texte est publié à nouveau par FAULCONER-KEY, Foundations of Anesthesiology (1965), II, p. 1137-1139.

fonctions cérébrales¹". Le premier animal, un jeune chat, fut sauvé parce qu'"on le plaça dans une température de 85° de Fahrenheit, ses poumons furent enflés artificiellement à peu près quatre fois par minute" ; cela pendant environ deux heures et quarante minutes quand "il s'est rétabli peu à peu et a fini par recouvrer sa pleine santé²".

Pour bien comprendre les découvertes de Brodie et ses efforts passionnés pour maintenir en vie des animaux paralysés, il faut tenir compte de ses autres recherches physiologiques. En fait, Brodie s'est intéressé surtout au rôle joué par le cerveau dans le contrôle des fonctions végétatives. Bien avant son recours aux intoxications par le curaré, il a expérimenté avec des animaux "décérébrés" par les moyens mécaniques ou chimiques. En soutenant artificiellement la respiration et la circulation de tels animaux, Brodie a étudié l'influence du système nerveux central sur la calorification, etc.³ C'est donc dans le cadre de ses recherches plus vastes sur les problèmes de la physiologie générale qu'il a cru reconnaître, dans les victimes de la curarisation, des animaux "décérébrés". Fausse dans l'essentiel, l'hypothèse du mécanisme central de l'intoxication par le curare a permis à Brodie la mise au point d'un procédé efficace de sauvetage. Etant convaincu par d'autres expériences que l'animal peut survivre à la déconnexion temporaire de

1. "I have since, however, been able to procure a fresh supply, and I shall relate two experiments which I have made with it. In one of these, an animal apparently dead from the woorara, was made to recover, notwithstanding the functions of the brain appeared to be wholly suspended for a very long period of time ; in the other, though ultimate recovery did not take place, the circulation was maintained for several hours after the brain has ceased to perform its office" - BRODIE, "Further experiments and observations..." (1812). Voir FAULCONER-KEY, Op. cit., II, p. 1139-1140.

2. BRODIE, "Further experiments..." (1812). La traduction française est citée d'après le traité d'Orfila.

3. Pour l'oeuvre de Brodie, voir GIRALDES, Notice sur la vie et les travaux de Sir B. Brodie (1863) ; LEFANU, "Sir Benjamin Brodie" (1964) ; GOODFIELD, The growth of scientific physiology (1960), p. 93-99 ; THOMAS, Curare (1964), p. 32-35, et THOMAS, "Benjamin Brodie physiologist" (1964).

son cerveau si la respiration n'est pas interrompue pendant cette période, Brodie a seulement tiré une conclusion logique de son hypothèse sur le lieu d'agression du curare. Comme souvent, une bonne conclusion semblait justifier une fausse prémisse.

A vrai dire, Brodie n'a pas entièrement tort en supposant le siège central de l'intoxication curarique. Nous savons aujourd'hui que le point de vue bernardien, c'est-à-dire l'action périphérique du curare, est indubitablement correct. Cependant, les deux conceptions ne s'excluent pas complètement. La seconde est, certes, la plus importante, mais - comme le souligne McIntyre - aux premiers expérimentateurs revient le mérite d'avoir noté certains effets du curare sur le système central. Négligés à la suite des éclatantes découvertes de l'action périphérique, ces effets sur les centres nerveux ne seront reconnus que par les physiologistes de notre époque¹.

En 1812, un compatriote de Brodie, nommé Charles Waterton (1782-1865), gentleman un peu excentrique mais ne manquant ni de poigne ni de charme, décida d'organiser une expédition dans la région située entre les fleuves Demerara et Essequibo (Guyane) pour y chercher des renseignements sur le curare et pour se procurer ce poison et des flèches empoisonnées. Il connaissait bien la région car il avait vécu longtemps dans une plantation au bord de la Demerara. Rappelons en passant que Waterton fut l'un des pionniers de la taxidermie².

Dans un livre où la géographie et l'histoire naturelle ne sont pas dissociées de l'aventure, Waterton décrit merveilleusement bien le "tube de la mort" (la sarbacane), les flèches qui tuent dans le silence, la préparation du curare et les tabous qui l'entourent, la technique indigène de la chasse, etc. Il confirme que l'ingrédient principal de ce poison est sans doute l'infusion de la liane wourali qui est une Strychnée ; toutefois, les Indiens ajoutent à cette infu-

1. McINTYRE, Curare (1947). Voir FELDBERG et FLEISCHHAUER, "Studies on central action of curare" (1961).

2. ALDINGTON, The strange life of Charles Waterton (1949).

sion plusieurs autres plantes et même quelques substances animales, en particulier des fourmis de deux espèces et des crochets des serpents broyés .

D'après Waterton, les animaux blessés par une flèche empoisonnée meurent assez rapidement, dans une sorte de stupeur, sans agitation et sans signes apparents de douleur. Un oiseau ou une poule tombe environ 3-5 minutes après l'enfoncement de la flèche. La chair du gibier n'est pas dénaturée par le poison ; elle est comestible, de bon goût et ne paraît se corrompre ni plus vite ni plus lentement que celle des animaux tués par le fusil ou le couteau.

On ne doit pas - écrit Waterton - chercher dans son livre "une dissertation sur la manière dont le poison de wourali opère sur l'organisation : on a déjà écrit un traité sur ce sujet², et, après tout, il y a encore lieu de douter. On suppose qu'il attaque le système nerveux, et qu'il détruit ainsi les fonctions vitales³".

Waterton empoisonna un chien, un paresseux et un boeuf vigoureux. Le chien et le paresseux succombèrent sans un cri, sans un signe de lutte pour la vie, en se couchant doucement et en cessant de respirer. Une dizaine de minutes suffit pour tuer le chien et même l'aï, animal réputé pour sa résistance. Le boeuf, de très forte taille, succomba après vingt-cinq minutes aux blessures faites par trois flèches indiennes⁴.

De retour en Angleterre, Waterton expérimenta avec le curare et, dans les locaux du London Veterinary College, empoisonna plusieurs ânes. Il avait appris que les Indiens des Guyanes savaient ranimer les oiseaux curarisés en leur soufflant dans le bec l'air de leurs poumons. "Quelques personnes - écrit-il - supposent que l'air introduit par un petit soufflet rendrait la vie au malade empoisonné, pourvu que l'opération fût continuée assez longtemps...⁵" Est-ce Bro-

1. WATERTON, Wanderings in South America (1825). Cet ouvrage connut un grand nombre d'éditions. Une traduction fut faite d'après la troisième édition anglaise : Waterton, Excursions dans l'Amérique.

die ou est-ce quelqu'un en Amérique qui lui avait donné l'idée d'utiliser le soufflet comme antidote du curare ? Toujours est-il qu'en 1815 Waterton réalisa à Londres une expérience vraiment spectaculaire.

Claude Bernard cite en traduction française l'histoire étonnante d'une ânesse que Waterton empoisonna et ressuscita par la respiration artificielle :

"On fit l'essai du poison apporté de la Guyane sur un âne, qui mourut en quinze minutes. On fit alors une autre inoculation du poison sur la jambe d'un second âne, après avoir entouré d'une ligature le membre destiné à recevoir le woorali. L'animal marcha comme à l'ordinaire et mangea sans s'apercevoir de rien. Au bout d'une heure, on défit le bandage, et l'animal succomba en dix minutes. Une ânesse reçut le poison dans l'épaule et mourut, en apparence, en dix minutes. On lui ouvrit alors la trachée, et, pendant deux heures, on lui gonfla les poumons avec un soufflet. L'existence, suspendue, revint : l'ânesse releva la tête et regarda autour d'elle ; mais l'introduction de l'air ayant été interrompue, elle retomba encore dans un état de mort apparente. On recommença aussitôt la respiration artificielle, et on la continua sans interruption pendant deux heures encore. Ce moyen sauva l'animal : l'ânesse se leva et marcha, sans paraître éprouver ni agitation ni douleur¹."

L'ânesse reçut le nom de "Wouralia", fut entourée de soins particuliers et, choyée par son maître, vécut encore un quart de siècle.

L'illustre vétérinaire londonien William Sewell (1780-1853), qui

Suite des notes de la p. 316.
méridionale (1833). Pour des renseignements sur la préparation du curare, voir p. 72-73.

2. Sans doute, allusion au traité de Fontana.

3. WATERTON, Excursions..., p. 71.

4. Op. cit., p. 89-93. - Une présentation française de ces expériences fut publiée par OLLIVIER D'ANGERS, "Nouvelles expériences..." (1827), p. 58-61.

5. WATERTON, Op. cit., p. 95.

1. WATERTON, Op. cit. - Voir BERNARD, Leçons sur les effets... p. 270-271.

aida Waterton dans ses expériences avec le curare, eut une idée hardie : il préconisa le traitement de la rage par curarisation et respiration artificielle. Waterton fit sienne cette idée. Même si le curare ne guérissait pas un homme atteint de la rage, il faudrait l'essayer, car - selon Sewell et Waterton - quand on arrive au pire, "l'action sédatrice du curare pourrait être utile pour réduire les paroxysmes de l'hydrophobie et rendre la mort calme et indolore"¹.

D'après le récit de Waterton, Sir Benjamin Brodie n'aurait eu aucun mérite particulier, ni dans le cas de la réanimation de l'ânesse Wouralia, ni dans les desseins expérimentaux et thérapeutiques de Sewell. Cependant, telle n'était pas la conviction de Brodie car, dans une réédition de ses articles, en 1851, il s'attribuera la paternité de cette expérience. D'après lui, Waterton aurait seulement fourni le poison. Et quarante-quatre ans après cet événement, en 1859, Brodie adressera à Flourens, alors secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences, une lettre où les événements en question sont présentés d'une manière qui diffère sensiblement du récit de Waterton. Voici ce qu'écrivit Brodie :

"Ayant eu connaissance par les journaux des essais faits en France avec le poison Woorara (ou Urare) comme remède dans des cas de tétanos, j'ai pensé qu'il pouvait y avoir quelque intérêt à vous communiquer les détails suivants :

Quelque temps après que j'eus fait paraître dans les Transactions philosophiques (1811-1812) un compte rendu d'expériences dans lesquelles des animaux morts en apparence par suite d'inoculation du Woorara étendu d'huile essentielle d'amande amère avaient été rappelés à la vie au moyen de la respiration artificielle, on m'engagea à reproduire les mêmes expériences sur des animaux de plus grande taille que ceux qui avaient servi dans tous ces essais ; je priai alors mon ami feu M. le professeur Sewell de me permettre de faire au Collège Vétérinaire l'expérience désirée sur un âne qu'avait donné dans ce dessein le feu duc de Nothumberland, alors Lord Percy. L'expérience réussit de même

¹. WATERTON, Op. cit. - Voir ALDINGTON, Op. cit.; NELSON, "Charles Waterton..." (1957) et ARROYO, "Un précurseur du traitement de la rage ..." (1960), p. 1005.

et l'animal fut donné à M. Waterton dans les terres duquel il a vécu encore plusieurs années.

Le professeur Sewell, considérant que sous l'influence du Woorara il y avait relâchement complet de tous les muscles du mouvement volontaire, eut l'idée que l'on pourrait, dans des cas de tétanos chez des chevaux, employer avec avantage ce poison, puisqu'au moyen de la respiration artificielle on rappelait à la vie l'animal empoisonné. En conséquence il en fit l'essai et même, autant que je crois, plusieurs reprises. Mais à l'époque où j'ai entendu parler pour la dernière fois, il n'avait pas obtenu un seul succès ...¹ "

De toute évidence, Brodie se montre injuste vis-à-vis de Waterton, homme sans titres scientifiques officiels. Si sa version des faits est exacte, pourquoi avait-il laissé à Waterton l'honneur de publier le résultat de l'expérience sur l'ânesse et pourquoi a-t-il attendu presque un demi-siècle pour faire valoir ses droits moraux ?

La lettre de Brodie nous intéresse surtout en tant que témoignage sur les projets et expériences de Sewell. Elle semble confirmer une tradition orale assez confuse qui, depuis une leçon de John Morgan, faite au Guy's Hospital en 1833, attribuait à Sewell la toute première idée d'utiliser le curare pour combattre le tétanos². D'après Waterton, Sewell aurait parlé de la rage et non pas du tétanos. Mais les deux idées ne s'excluent pas. Sewell aurait bien pu songer d'abord à la rage, puis - s'il est vrai qu'il expérimenta sur des chevaux malades - à l'affection tétanique.

Il n'y a pas de doute, Waterton était prêt à appliquer sur l'homme la curarisation accompagnée de ventilation intratrachéale des poumons, mais l'occasion ne se présenta qu'une seule fois et dans des circonstances peu favorables. En 1838, un policeman de Nottingham (village du comté homonyme où Waterton vivait alors) fut mordu par un chien errant

1. C.R. Acad. Sci., t. 49, 1859, p. 504-505.

2. MOLLARET, "Prélude, choral et fugue ..." (1965).

et contracta la rage. Informé de cet accident, Waterton accourut avec ses flèches empoisonnées et son soufflet, mais il arriva trop tard : le malade était déjà mort et Waterton ne put le réanimer¹. Ses expériences sur des animaux curarisés et soumis à la respiration artificielle étaient célèbres dans son comté, car Waterton possédait l'art de frapper l'imagination de son entourage. Un de ses amis, le docteur Francis Sibson (1814-1876), organisa quelques "démonstrations watertoniennes" dans la Medical School de Nottingham. Plusieurs ânes durent subir le sort de Wouralia. Sibson aurait voulu essayer la curarisation chez un malade atteint de la rage ou du tétanos, mais aucun cas propice ne se présenta dans sa pratique hospitalière. En 1839, Waterton eut l'honneur d'une lettre au rédacteur du Lancet jugeant favorablement ses efforts et considérant sérieusement la possibilité du traitement de la rage par la curarisation. Cette lettre nous apprend que Waterton cherchait à améliorer son procédé de réanimation d'un animal curarisé en administrant, outre la ventilation intratrachéale, une petite dose de strychnine².

D'après les Wanderings in South America, les Indiens se servaient du curare seulement pour la chasse. L'empoisonnement d'un homme par une flèche indienne est un événement accidentel et rarissime³. Waterton relate les circonstances affligeantes de la mort d'un Indien Arrowack qui s'était blessé lui-même, par mégarde, avec une flèche empoisonnée. Dès qu'il fut blessé, l'Indien abandonna tout espoir de conserver sa vie. Bien qu'il n'ait pas été témoin oculaire de cette scène, Waterton la raconte avec des accents vraiment touchants et avec une admiration sincère pour le fatalisme et le sang-froid du

1. Voir NELSON, Op. cit., et ARROYO, Op. cit.

2. Lettre du médecin et inventeur irlandais William Reid Clanny (1776-1850), publiée dans le Lancet et relatant les nouvelles sur les expériences de Waterton imprimées dans le Nottingham Review. Voir CLANNY, "Experiments with the wourali poison" (1838-1839).

3. D'après les observations de VELLARD (Histoire du curare, 1965), la défense d'utiliser les flèches empoisonnées contre un être humain représente effectivement, chez les Indiens d'Amérique du Sud, un très ancien tabou.

malheureux chasseur. En guise de conclusion, il remarque que "ce sera une consolation pour les âmes compatissantes de savoir que la victime n'a pas souffert, car le wourali détruit doucement la vie¹".

Une expérience oubliée

Un excellent toxicologue allemand, Ferdinand August Gottfried Emmert (1777-1819), professeur de physiologie à Tübingen, étudia avec soin et perspicacité les propriétés du "poison américain". Il guida les recherches expérimentales d'un jeune médecin, Joseph Philippe Emmer, et lui fit faire une thèse sur le curare². Malheureusement, ce disciple, presque homonyme de son maître, mourut immédiatement après la soutenance de sa thèse. Emmert continua ces investigations toxicologiques en se servant de "ticunas" obtenu du Brésil.

Emmert et Emmer s'intéressèrent tout d'abord au rôle des voies d'introduction du "poison américain" dans l'organisme animal. Les moineaux soumis aux vapeurs du curare ne souffrirent d'aucun malaise. Cette innocuité ne tenait pas aux propriétés de la muqueuse respiratoire, mais à l'absence de matière toxique dans les évaporations. Les deux auteurs montrèrent que l'injection d'une solution de curare dans les bronches d'un chat produit un effet mortel. Ils confirmèrent que les téguments externes et les endroits où ils se continuent avec les membranes muqueuses, tant qu'ils demeurent intacts, sont peu ou point susceptibles de propager l'influence nuisible du curare. L'enlèvement d'une couche de la peau ou un processus pathologique (ulcération, inflammation) ouvrent la porte au poison. Le curare peut traverser les membranes séreuses ; il agit très fortement si on l'applique sur un muscle dénudé ou si on l'introduit directement dans le sang en cir-

1. Ce récit de la mort d'un Indien blessé par une flèche curarisante fut rapporté deux fois par Claude Bernard (Leçons sur les effets..., 1857, p. 271-272, et La science expérimentale, 1878, p. 261-262). La remarque finale est reproduite seulement dans le deuxième texte.

2. EMMER, De veneno americano (1817).

ulation.

La Condamine et Bancroft avaient écrit qu'on peut avaler impunément les ticunas, le lama et le woorara, parce qu'on peut manger sans inconvénient les animaux tués par les flèches empoisonnées. Or, Emmert critique cette argumentation : ne pourrait-il s'agir dans ce cas, tout simplement d'une question de dose ? D'une part, la quantité de curare dans la chair des animaux tués par une flèche empoisonnée est certainement infime et, d'autre part, on peut démontrer expérimentalement - écrivent Emmert et Emmer - que l'introduction de doses relativement importantes de curare dans l'estomac de divers animaux de laboratoire amène souvent la mort¹.

D'après les recherches d'Emmer et Emmert, l'administration successive d'une série de petites doses de curare peut être bien tolérée par l'animal d'expérience. Dans ces cas, ils observèrent plutôt une tolérance accrue qu'un effet cumulatif du poison. Par ailleurs, les deux chercheurs constatèrent que, lorsque le curare est entré en contact avec la circulation du sang, aucun antidote proposé jusqu'alors n'est réellement valable.

Chose plus remarquable encore, Emmert trouva que le curare paralyse sans abolir l'irritabilité musculaire. Chez les grenouilles curarisées et disséquées après leur mort apparente, les muscles réagissaient au contact du scalpel par des contractions, faibles mais néanmoins certaines². Selon Emmert, le poison agit par l'intermédiaire du sang mais en attaquant le système nerveux.

Emmert lia les vaisseaux d'un animal et montra que l'injection de curare dans le membre dont la circulation est séparée du reste du corps ne provoque pas la mort³. Aidé par un certain docteur Rapp, Emmert fit deux expériences étonnantes sur des grenouilles. Dans la première de ces expériences, il sépara une patte du corps de la grenouille, en

1. EMMERT, "Ueber das amerikanische Pfeilgift" (1818).

2. EMMERT, *Op. cit.*, p. 192

3. *Ibid.*, p. 191-192.

laissant seulement une liaison par de gros vaisseaux. L'introduction du curare dans le membre ainsi isolé ne manqua pas de tuer l'animal. Donc, l'influence néfaste du poison se propage par la voie sanguine.

Voici la traduction française des parties essentielles du compte rendu de la seconde expérience d'Emmert et Rapp :

"Une cuisse de grenouille fut toute sectionnée, à l'exception des troncs nerveux et des os ; les vaisseaux furent liés. A 11 heures moins 3 minutes, on introduisit, dans une plaie entre la peau et le muscle de la jambe du membre opéré, 3 grains d'un extrait aqueux de tîcunas. Les nerfs dénudés furent de temps en temps arrosés avec une goutte d'eau pour qu'ils ne dessèchent pas ... Vers 12 heures, le membre opéré était encore très sensible aux irritations mécaniques au-delà du lieu de l'opération ... A 1 heure $\frac{3}{4}$, quand on irrita par des moyens mécaniques les doigts du membre opéré, une réaction violente se déclencha non seulement dans le membre irrité mais aussi bien dans les parties antérieures du corps. A 2 heures $\frac{1}{4}$, la patte intoxiquée était toujours sensible ; lorsque celle-ci fut un peu pincée, l'animal agita vivement ses pattes antérieures, souleva la tête et chercha à s'enfuir. A 2 heures $\frac{3}{4}$, l'animal ne paraissait pas déjà souffrir ; la respiration était régulière ... A 5 heures $\frac{3}{4}$, le mouvement et la sensibilité cessèrent complètement dans la patte opérée ..." Vers 8 heures, la grenouille souffrit de dessèchement et, un peu avant 10 heures du soir, fut tuée².

C'est, telle quelle, la célèbre expérience dite d'"intoxication partielle", dont Claude Bernard et Koelliker se disputèrent la priorité.

De cette expérience, Emmert tira deux conclusions : 1) l'influence toxique du curare ne se propage pas par la voie nerveuse, et 2) les nerfs conduisent l'excitation, même si la circulation du sang est arrêtée³. Hélas, c'est bien maigre comme résultat, face à une expérience si riche en renseignements. Emmert négligea d'observer un fait

1. Ibid., p. 192.

2. Ibid., p. 192-194

3. Ibid., p. 194 et 200

essentiel : si la pte isolée et curarisée garde sa sensibilité, elle est bel et bien paralysée. Une telle dissociation s'opposait tellement aux conceptions de l'époque sur le fonctionnement du système nerveux qu'Emmert ne pouvait pas l'imaginer et encore moins l'expliquer. Donc, il ne la vit pas. Pour pouvoir vraiment tirer profit de son expérience, Emmert aurait dû disposer d'un outillage conceptuel, qui ne sera forgé qu'après les recherches de Johannes Müller et de Marshall Hall sur l'activité réflexe.

Après avoir tout bien pesé, Emmert décida que le curare empoisonne parce qu'il est absorbé par les parois des veines et transporté avec le sang jusqu'au système nerveux central où il affecte certaines structures. Selon Emmert, la théorie de Brodie sur le siège cérébral de l'intoxication ne peut pas être correcte, car les animaux curarisés ne deviennent ni inconscients, ni insensibles. La manifestation principale de l'empoisonnement étant l'arrêt de la respiration, Emmert localisa l'affection dans la moelle épinière. Le seul véritable problème, il le voyait dans l'explication de la voie et du mécanisme de pénétration du curare dans le sang. Cependant, écrit Emmert, ce sujet sera bientôt éclairci, car la Faculté de Médecine de Tübingen a prévu un prix pour sa solution et, par ailleurs, "le physiologiste expérimentateur le plus précis, le plus habile et le plus pénétrant", à savoir Magendie, s'en occupe activement. Dans une note en bas de page de son article sur le curare, Emmert déclare qu'un de ses mérites est précisément d'avoir attiré l'attention de Magendie sur ce problème¹.

L'expérience d'Emmert sur la grenouille partiellement intoxiquée par le curare passa inaperçue et tomba dans l'oubli le plus complet². Le médecin français anonyme qui, à peine un an après la publication de l'article d'Emmert, fit sa traduction, jugea bon d'omettre tout

1. Ibid., p. 200-201.

2. Seulement Eckhard rappellera cette expérience, en 1877, pour contester la priorité des découvertes de Bernard.

juste la description de cette expérience¹.

Le cas de cette expérience est un exemple typique de faux précurseur. Jugée après coup, elle peut paraître impressionnante, mais c'est seulement à cause du savoir de celui qui en prend connaissance. Elle ne préfigure pas l'expérience de Bernard. Si son exécution est presque identique à celle de l'expérience bernardienne (à un détail non négligeable près : stimulation mécanique au lieu de stimulation électrique), elle en diffère par des caractéristiques bien plus importantes : le problème posé, l'idée expérimentale, les faits observés et les conclusions tirées.

Ni le jeune Emmer, ni son maître Emmert n'eurent la possibilité de défendre ou de changer leurs opinions. Le premier mangea la cuisse d'un pigeon tué par le curare. Il ne ressentit rien sur-le-champ, mais quatre jours plus tard, il tomba malade, puis recouvrit apparemment la santé et, après quatre ou cinq mois, mourut subitement. Emmert eut certainement raison de dire que le curare n'était pour rien dans la mort de son collaborateur. Néanmoins, cet accident provoqua un malaise parmi les savants de l'époque. Et le fait qu'Emmert lui-même trépassa un an à peine après la publication de ses expériences toxicologiques ne pouvait qu'agiter encore plus certains esprits.

Arrêt de l'expérimentation sur les animaux et recours à l'analyse chimique

Dans son célèbre Traité des poisons, Mathieu-Joseph-Bonaventure Orfila (1787-1853) considère le "woorara" de Bancroft et de Brodie comme un agent toxique différent du "ticunas" de La Condamine et de Fontana. Il classe les deux substances parmi les "poisons narcotico-acres" (ce qui équivaut à dire qu'il leur attribue une action sur le système nerveux central) mais s'abstient d'affirmer quoi que ce soit sur le

1. EMMERT, "Recherches et observations sur les substances..." (1819).

mécanisme physiopathologique par lequel elles entraînent la mort¹.

Après les travaux de Brodie, de Waterton et d'Emmert, les recherches toxicologiques sur le curare se ralentirent, s'arrêtèrent même. Orfila ayant codifié les connaissances acquises, l'impression régnait qu'on en était arrivé au point où l'expérimentation du type classique, fondée sur l'observation des symptômes cliniques et sur l'autopsie macroscopique, ne semblait plus promettre aucun résultat nouveau. Même un expérimentateur et pharmacologiste particulièrement avisé, Magendie, croyait à ce moment que l'étude du curare représente un sujet épuisé, sans promesse.

Avant que le génie de Claude Bernard n'ouvrit des issues nouvelles sur le plan de la recherche physiologique, il y eut un certain regain d'intérêt grâce aux chimistes. Séguin, Vauquelin, Pelletier, Caventou, Robiquet et d'autres en France ainsi que Sertürner, Runge et Posselt en Allemagne isolèrent des principes alcalins responsables de l'activité toxique et pharmacologique de certains produits végétaux. Quoi de plus logique que la recherche d'un tel principe dans le curare ! Pour comprendre et justifier les échecs des premiers chimistes qui se livrèrent à ce travail analytique, il faut souligner la complexité extrême des alcaloïdes du curare. Ce n'est qu'après les travaux de H. King (1935) et de H. Wieland (1937), puis de Karrer, Bovet et autres grands maîtres contemporains de la chimie organique, que nous pouvons nous rendre compte à quel point les anciens moyens d'investigation étaient impuissants face aux problèmes de la chimie du curare. Les insuffisances existaient aussi bien au niveau conceptuel qu'à celui des possibilités techniques².

Le premier essai vraiment sérieux d'extraire du curare son principe actif fut fait par deux savants français qui résidaient à Bogota. Ayant très jeune quitté la France, le chimiste parisien Jean-Baptiste Boussingault (1802-1867) avait passé dix ans au Vénézuëla comme géologue, directeur des mines et officier attaché à l'état major de

1. Orfila, Traité des poisons, t. II, 2^e partie, Paris 1815.

2. Voir KARRER, "Geschichte der Curareforschung" (1967) ; SCHMID, "Chemie der Calebassencurare" (1967) ; BOVET, Curare and curare-like agents (1958).

Bolívar¹. Il avait établi à Bogota un petit laboratoire de chimie où il travaillait en compagnie du médecin et naturaliste François-Désiré Roulin (1796-1874).

Dans une note commune, datée à Bogota du 15 avril 1827, et publiée à Paris en 1828, ces deux savants décrivent en détail les propriétés physico-chimiques du curare qu'ils ont obtenu des Indiens du Rio Negro². Convaincus que "le curare contient une base alcaline végétale", ils ont pensé d'abord à la strychnine, isolée par Pelletier et Caventou des plantes diverses du genre Strychnos. Or, Boussingault et Roulin durent changer d'avis : il ne fut pas possible de trouver de la strychnine dans le poison américain. Voilà l'un des premiers démentis flagrants de la théorie statuant un parallélisme entre la parenté botanique des plantes qui fournissent les poisons ou les médicaments et la parenté chimique de leurs principes pharmacologiques.

En traitant le curare brut, réduit en poudre par l'alcool bouillant, en évaporant cette teinture alcoolique, en solvant dans l'eau le résidu et en précipitant cette dissolution par la noix de galle, en faisant bouillir ce précipité dans l'eau et en le traitant par l'acide oxalique et la magnésie, Boussingault et Roulin obtinrent une substance sirupeuse, très amère, et beaucoup plus toxique que le curare à l'état brut. Ils donnèrent à cette substance le nom de "curarine", tout en sachant qu'elle ne pouvait pas être "le principe amer et alcalin pur", car elle n'était pas cristallisable. Boussingault et Roulin tinrent à souligner que le principe actif du curare leur "paraît différer des autres bases alcalines végétales³".

Même le meilleur spécialiste de la chimie des alcaloïdes, Joseph Pelletier (1788-1842), découvreur de la strychnine et de la quinine, échoua dans ses efforts pour isoler à l'état cristallisable le "principe alcalin" du curare. En collaboration avec H. Petroz, il réussit

1. Voir LACROIX, Notice historique sur J.B. Boussingault (1926) et COWGILL, "J.B. Boussingault, a biographical sketch" (1964).

2. BOUSSINGAULT et ROULIN, "Examen chimique du curare" (1828).

3. BOUSSINGAULT et ROULIN, Op. cit. - Le procédé de ces auteurs est décrit par BERNARD, Leçons sur les effets..., 1857, p. 259.

seulement à améliorer un peu le procédé de Boussingault et Roulin, notamment en purifiant l'extrait alcoolique du curare par l'éther et par le sous-acétate de plomb¹.

Disons entre parenthèses que les progrès tout récents de la chimie organique expliquent parfaitement les raisons de l'échec des chimistes du XIX^e siècle. Au lieu d'une seule "curarine", plus d'une cinquantaine d'alcaloïdes sont responsables des effets curarisants des flèches indiennes. Ce sont des substances hydrosolubles très complexes ; leur isolement n'a été possible qu'après la mise au point de techniques analytiques très raffinées. Ce n'est qu'en 1935 que Harold King réussit à obtenir le premier alcaloïde curarisant à l'état pur : le chlorure de D-tubocurarine².

Renseignements sur le curare
obtenus par Bernard en 1844

De retour en France (1832), Boussingault apportait avec lui du curare et, déjà en 1833, il remettait cette précieuse substance à Pelouze. A cette époque Claude Bernard était un jeune homme épris de théâtre, qui ne songeait même pas à l'étude de la médecine. Nous ne savons pas ce que Pelouze fit du curare de Boussingault. Probablement se contenta-t-il de le garder dans son laboratoire jusqu'au jour où, avec ses flèches, Goudot attira à nouveau l'attention de Pelouze sur le poison américain (1844) et c'est alors, comme nous l'avons déjà

1. PELLETIER et PETROZ, "Examen chimique du curare" (1829). Voir aussi BERNARD, Op. cit., p. 259-260.

2. Selon Karrer, Wintersteiner, King et autres, les curares de calebasse et de pot contiennent des alcaloïdes à noyau indole principalement, avec deux groupes ammonium quaternaire (toxiférine, etc.), tandis que les curares en tube contiennent des alcaloïdes avec des fonctions di-isoquinoline (tubocurarine, etc.). Les Strychnos de l'Afrique et de l'Indonésie n'ont pas de propriétés curarisantes, car ils ne comportent pas d'alcaloïdes à fonctions ammonium quaternaire (la strychnine est une amine tertiaire à structure indolique).

montré, que Bernard fut chargé de l'examiner du point de vue de la physiologie.

Beaucoup plus tard, lors d'une discussion à l'Académie des Sciences, Boussingault soutiendra¹ que les premières expériences de Claude Bernard furent faites, au moins en partie, avec le curare remis à Pelouse en 1833. C'est certainement vrai, mais Bernard utilisa dès le début, en plus de ce curare, les flèches de Goudot et un pot obtenu directement de Roulin². Goudot, puis Boussingault et Roulin, ne firent pas que livrer la substance nécessaire pour l'expérimentation, mais ils donnèrent à Bernard des informations détaillées sur tout ce qu'on savait alors du curare en Amérique et en Europe.

Dans une note manuscrite, fournie à Pelouze en même temps que les flèches empoisonnées, Goudot décrit la préparation du curare par les Indiens de Mesaya. Les sorciers, qui seuls connaissent le mode de préparation, ne veulent pas en divulguer le secret, mais il est certain que le poison dérive d'une liane nommée curari.

On tire de cette liane un suc laiteux qu'on macère dans l'eau, filtre et concentre par évaporation. Cependant, "lorsque le poison est arrivé à la consistance d'extrait mou, on y laisse tomber quelques gouttes de venin recueilli dans les vésicules des serpents les plus venimeux³". Cette information influença les premières expériences de Bernard, car elle l'amena à faire des analogies entre les intoxications par le curare et par les venins. D'après la description de Goudot, il n'y a pas de doute que le curare qu'il apporta en France doit être classé dans la catégorie définie par les chercheurs postérieurs comme curare de pot.

1. Voir C.R. Acad. Sci., t. 38, 1854, p. 414.

2. Cf. BERNARD, Leçons sur les effets... (1857), p. 258.

3. La note de Goudot fut publiée par Bernard en 1857 (Op. cit., p. 249-252).

Goudot tua avec ce curare un canard, une poule, un vieux coq (qui n'a présenté à l'autopsie aucune lésion qui pût être attribuée à l'action du poison¹) et un vautour des Andes¹.

Selon Goudot, "la mort, chez tous ces animaux, paraissait arriver sans convulsions, sans secousses ; ils s'affaissaient sur eux-mêmes et éprouvaient, avant d'expirer, quelques vomissements ... Le curare a une saveur amère très prononcée, mais qui n'est pas désagréable. Les Indiens l'emploient comme tonique dans certaines affections de l'estomac ; mais son emploi deviendra mortel dans le cas d'ulcérations de la bouche²".

En ce qui concerne l'usage thérapeutique du curare par voie orale, Bernard écrit avoir "entendu souvent raconter M. Boussingault qu'il avait connu dans son voyage en Amérique un général colombien atteint d'épilepsie, qui, pour éviter les accès de sa terrible maladie, avalait des pilules assez volumineuses de curare³".

En parlant avec Boussingault et Roulin, Claude Bernard a surtout appris que les flèches indiennes tuent les animaux très rapidement, sans provoquer ni convulsions, ni cris. Les deux savants n'avaient aucune opinion sur le mécanisme de la mort dans cette intoxication. Les informations dans les publications scientifiques consultées par Bernard semblaient assez confuses. D'ailleurs, quelles publications a-t-il vraiment connues avant le début de ses propres recherches ? Il ne pouvait pas ignorer l'article de Boussingault et Roulin, l'extrait de la relation de Humboldt, le traité d'Orfila et, du moins d'une manière indirecte, le rapport de La Condamine. Pour le problème qui l'intéressait, seul le livre d'Orfila pouvait, à la rigueur, suggérer une idée préconçue sur le mécanisme de l'action du curare. C'est plus tard que Bernard a eu l'occasion et le désir de lire l'ouvrage de Fontana ; il n'a jamais consulté l'article de Hérissant et c'est d'une façon incomplète qu'il

1. Ibid., p. 251.

2. Ibid., p. 251-252.

3. BERNARD, Science expérimentale (1878), p. 253.

a pris connaissance des travaux de Brodie. Certes, il s'est procuré une traduction française du texte de Waterton, mais cela au moment où ses propres recherches étaient déjà assez avancées.

Bref, Bernard se trompe en déclarant, dans son Introduction, qu'en 1845 "on ne connaissait alors rien sur le mode d'action physiologique de cette substance"¹, mais en même temps il a parfaitement raison de s'exprimer ainsi par rapport à sa situation personnelle dans cette histoire. Il faut faire ici une distinction qui nous paraît capitale dans un ouvrage qui - comme ce livre - se propose de reconstituer l'histoire intellectuelle des découvertes d'un homme déterminé. Cette distinction, nous l'avons trouvée magnifiquement exposée non pas par un historien mais par un physiologiste, à savoir Claude Bernard lui-même. Dans une leçon, publiée après sa mort, il déclare "que l'évolution historique qu'on assigne souvent à une découverte est vraie quant à l'évolution générale de la science, mais elle est fausse souvent quant à l'évolution intellectuelle de ses inventeurs ; car, souvent, les inventeurs successifs ont été ignorés les uns des autres et n'ont pas pu sciemment s'appuyer les uns sur les autres pour arriver au résultat total. Chaque inventeur semble avoir eu en lui la puissance évolutive totale de la découverte ; elle a été produite successivement plusieurs fois sans aboutir, parce que le temps n'était pas favorable à toute époque ou parce que des notions manquaient encore pour la comprendre, mais je dis que celui qui aboutit le dernier n'a pas ajouté ses efforts à ceux de celui qui l'avait précédé ; car souvent il suit une tout autre voie. Ce n'est donc que par un historique a posteriori qu'on rétablit un historique chronologique et évolutif dans le temps, mais qui ne l'est pas dans l'intelligence des hommes"².

1. A la suite de cette phrase, Bernard cite les noms de Humboldt, Boussingault et Roulin. Pour être plus juste du point de vue de l'histoire générale, il aurait dû citer à ce propos Fontana et Brodie, mais cela aurait faussé la présentation de ses connaissances à l'époque indiquée.

2. BERNARD, Principes de médecine expérimentale (1947), p. 256-257. Le titre sous lequel est publié ce fragment n'est pas tout à fait correct, car c'est la partie d'une leçon faite au Collège de France en 1863 (donc avant la publication de l'Introduction) et non pas le brouillon des Principes. Pour la version originale, voir Ms 23a, f. 182.

A la lumière de cette distinction, nous pouvons facilement comprendre pourquoi, malgré les observations et les hypothèses d'un Fontana ou d'un Brodie, Claude Bernard a parfaitement raison de dire qu'il ne pouvait point, par les observations des autres savants, se faire une idée préconçue sur le mécanisme de la mort par le curare. Ainsi, il se trouvait véritablement sans hypothèse de départ et - comme il l'explique dans son Introduction - il dut débiter par des "expériences pour voir".

La journée du 19 juin 1844

Claude Bernard commença donc à expérimenter, c'est-à-dire qu'il empoisonna avec le curare divers animaux à sang chaud et à sang froid et qu'il en fit l'"autopsie physiologique". Par ce terme, Bernard entend l'ouverture de l'animal immédiatement après l'apparition des signes de la mort. Il insista à plusieurs reprises sur l'importance de ce procédé qui seul, selon lui, permettait de déceler les lésions entraînant la mort¹. En effet, cette technique de recherche était particulièrement importante dans le cas de la mort par le curare où aucune lésion organique ne persiste dans le cadavre refroidi. Sir Benjamin Brodie avait utilisé le même procédé avant Claude Bernard.

Nous publions ici, d'après le journal d'expériences inédit², le compte rendu détaillé des toutes premières expériences de Claude Bernard sur l'intoxication curarique. Il est vrai que, après avoir attendu presque douze ans, Bernard fit paraître une description de ces expériences³, mais nous lui préférons le récit primitif, certainement plus complet et plus proche de la réalité :

1. Voir par exemple BERNARD, Science expérimentale (1878), p. 282-284.

2. Ms. 7i, p. 1-16. Voir également GRMEK, Poisons de flèches (1966), p. XLIII-XLV.

3. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 272-276.

"Le 19 juin 1844. Expériences avec le curare.

1^{re} expérience. Lapin adulte. Piqûre faite à la peau de la partie interne de la cuisse. Introduction d'une flèche dans le tissu cellulaire sous-cutané ; maintenue dans la plaie pendant 30 secondes, puis retirée. La portion la plus superficielle du poison qui enduisait la flèche a été dissoute et est restée dans la plaie.

L'animal remis en liberté, voici ce qu'on observe. D'abord rien d'appréciable, l'animal se place dans un coin où il reste calme. Après 5 minutes, le lapin se tapit dans son coin, quelques mouvements de redressement dans les oreilles, puis, à 6 minutes, tombe sur le côté sans paraître souffrir et sans pousser aucun cri. La respiration ne paraît pas gênée, aucune convulsion ne se manifeste dans les membres, seulement des contractions se remarquent par intervalles assez rapprochés dans les muscles peauciers du corps et dans ceux de la face, et surtout des narines. La conjonctive sensible ; quand on la touche, occlusion des paupières. Bientôt cette occlusion est impossible quoique la sensibilité ne paraisse pas encore tout à fait éteinte. La pupille l'abord contractée, se relâche bientôt et est dilatée quand tous les mouvements des muscles peauciers ont cessé (mort). Les sphincters relâchés, urine s'échappe. Le coeur bat toujours avec force et rapidité, et continue ses battements pendant environ 2 ou 3 minutes encore. Si l'on pince l'animal, on ne provoque aucun mouvement réflexe.

Autopsie après 1 heure. Les cavités droites du coeur sont remplies mais non distendues par le sang noir, bien coagulé. Cavités gauches à peu près vides. Poumons sains, exempts d'engorgement. Cerveau normal, non congestionné. Foie et intestins à l'état normal (grande quantité du suc gastrique, acide, ayant digéré l'estomac vers le grand cul-de-sac). En un mot, aucune altération organique pouvant expliquer la mort.

2^e expérience. Petite chienne de 12 jours. Flèche introduite dans le tissu cellulaire de la cuisse et laissée à demeure. Mort 3 minutes après, sans cris ni convulsions.

Aussitôt après la mort, on ne détermine chez cet animal aucun mou-

vement réflexe. Le coeur bat encore quelques instants mais lentement.

A l'autopsie, rien ne pouvant expliquer la mort.

3^e expérience. Lapin adulte, 10 milligrammes de poison sec mis dans la bouche, l'animal le mâche, l'avale, se lèche et ne paraît pas trouver la substance d'un goût désagréable. L'animal n'éprouve absolument rien. 15 minutes après, on fait encore prendre de la même manière à l'animal 6 centigrammes de poison sec. 2 heures après, le lapin n'a pas éprouvé le plus léger accident.

Alors on introduit dans le tissu cellulaire de la cuisse la flèche qui avait déjà empoisonné le lapin de la première expérience et on la laisse à demeure. Le lapin n'éprouve d'abord aucun phénomène appréciable, il se tait dans un coin et reste calme. Après 4 minutes, il fait de légers mouvements, redressement léger des oreilles ; à 4 minutes 1/2, il tombe sur le côté sans paraître souffrir ni pousser aucun cri. Mêmes phénomènes observés du côté de la conjonctive qui reste encore sensible bien que l'occlusion de la paupière ait cessé. Pupille d'abord contractée se relâche ensuite. Muscles peauciers et des narines sont le siège de contractions pendant quelques instants. Aucune convulsion dans les membres, ni rigidité ; relâchement général. Urine s'échappe quand on soulève l'animal. Point de mouvement réflexe. Le coeur bat encore quelques instants mais lentement. Autopsie n'est pas faite.

4^e expérience. Chienne de 12 jours, même portée que celle de la 2^e expérience. Dissolution de cinq centigrammes environ de poison dans de l'eau ; injection par anus dans le rectum. 5 minutes environ, mort avec les mêmes symptômes que chez celui de la 2^e expérience. Aussitôt après la mort, on ne peut produire aucun mouvement réflexe. Les nerfs des pattes antérieures mis à nu, coupés ou pincés ne donnent lieu à aucune contraction dans les muscles. Les muscles ne se contractent pas par la section. La moelle épinière mise à découvert rapidement et irritée, contondue ou coupée, ne donne lieu à aucune contraction dans les membres (quelques contractions légères dans la queue en irritant forte-

ment avec une pointe les filets¹ de la queue de cheval, mais rien dans les membres postérieurs).

L'autopsie ne donne rien pour expliquer la mort. Le rectum enlevé est examiné avec soin à l'extérieur et à l'intérieur ; aucune plaie, aucune contusion n'existe. Le poison a été absorbé et n'a été en contact qu'avec la muqueuse.

5^e expérience. Grenouille. Poison introduit (fragment sec) sous la peau de la jambe à 3 heures 23 minutes. D'abord rien d'appréciable. A 3 heures 24 minutes 1/2, la grenouille ne fait plus de mouvements de respiration ni dans les poumons, ni dans les narines ; bientôt exécute quelques mouvements comme de déglutition. Après 5 minutes, l'oeil paraît devenir terne ; insensibilité (presque) de la conjonctive ; immobilité complète de l'animal ; relâchement général ; mort. Aussitôt après, les nerfs ne sont plus excitables ; leur irritation avec des pinces ou en les mettant entre une lame de zinc et de cuivre ne détermine pas de contraction ; en irritant directement le muscle on n'en produit pas davantage. Le coeur bat encore 1/2 heure après. Ce fait indiquerait que les contractions du coeur ne sont pas sous l'influence des nerfs puisque les nerfs de la vie de relation sont abolis. L'individu est alors réduit à l'état de statue, surtout avec le curare à petite dose.

6^e expérience. Jeune lapin. Poison mis sur la conjonctive à plusieurs reprises. Rien d'appréciable ne se manifeste. Poison en fragments à dose faible. Le lapin est pris d'accident, au bout de quelques instants il y a insensibilité complète. Pas d'action réflexe ; il y a seulement des mouvements de respiration lents. L'animal flasque est laissé pour mort. Le lendemain, le lapin est bien portant et trouvé courant dans le laboratoire.

Alors injection de poison dissous dans le suc gastrique dans le tissu cellulaire de la cuisse. L'animal meurt au bout de quelques

1. Dans le manuscrit original, à la place du terme "filets" se trouve le mot "muscles", mais c'est certainement une étourderie, un lapsus calami.

instants. La dissolution n'était pas bien faite, il faudra recommencer cette expérience sous ce dernier rapport.

Conclusions . Il semble dans ces expériences que d'abord les mouvements de la vie animale cessent et ceux de la vie organique persistent, et encore ce seraient ceux du poumon, et enfin ceux du coeur qui persisteraient les derniers.

Recherches sur les rapports qui existent entre la sensibilité et le mouvement chez les animaux¹."

Il est utile de comparer ce récit, rédigé immédiatement après la réalisation des expériences qu'il décrit, avec la version que Claude Bernard en donna plus tard dans ses leçons et ses publications. Dans la version imprimée, presque tous les faits expérimentaux sont fidèlement rapporté, mais l'ordre chronologique des expériences n'est pas respecté. Quelques expériences postérieures sont intercalées parmi les toutes premières.

Grâce à la version manuscrite, nous apprenons tout d'abord la date exacte de la première série d'expériences, puis l'ordre chronologique réel des recherches bernardiennes sur le curare.

Coup sur coup, dans le courant d'une seule journée, le 19 juin 1844, Claude Bernard fit six expériences et découvrit immédiatement, d'emblée, deux faits capitaux : l'abolition des mouvements réflexes et la survie de l'activité cardiaque.

Les deux premières expériences lui permirent déjà de confirmer certaines particularités bien connues de l'intoxication curarique : l'animal blessé par une flèche indienne meurt sans cris, sans convulsions et sans aucun signe externe de souffrance ; une paralysie des muscles (peauciers, sphincters et autres) s'installe progressivement mais épargne le muscle cardiaque ; l'autopsie ne montre aucune altération organique. Chez l'animal apparemment mort, le coeur continue à

1. Ms. 7i, p. 1-6.

battre encore quelques instants. Brodie avait déjà observé cette survie du coeur (1811), mais en 1844 Claude Bernard ignorait les publications de ce physiologiste anglais. Retenons surtout une phrase dans la description de la première expérience de Bernard : "si l'on pince l'animal, on ne provoque aucun mouvement réflexe". Ainsi l'attention de Claude Bernard se porta tout de suite vers le phénomène physiopathologique essentiel de cet empoisonnement.

La troisième expérience confirma l'innocuité du curare administré par voie orale.

La quatrième expérience est particulièrement intéressante, car elle comporte deux modifications visant à répondre aux deux problèmes posés par les expériences précédentes. En introduisant le curare par voie rectale, Bernard voulut déterminer le rôle des muqueuses dans son absorption. Le lavement curarique étant néfaste, il ne fallait pas attribuer l'innocuité du poison ingéré à une propriété générale des muqueuses.

C'est à l'occasion de cette quatrième expérience que Bernard fit la véritable "autopsie physiologique", et cela pour mieux analyser la perte des réflexes. Dans des conditions habituelles, l'irritation des nerfs (aussi bien afférents qu'efférents) et du tissu musculaire d'un animal mort depuis quelques minutes provoque une contraction des fibres musculaires correspondantes. Or, chez la petite chienne tuée par le curare lors de cette quatrième expérience, Bernard mit à nu, pinça vigoureusement et coupa les nerfs des pattes, la moelle épinière et les filets de la cauda equina sans obtenir pour autant une réaction musculaire nette. Dans la version imprimée de ce compte rendu d'expérience, Bernard dit que "chez cet animal, on ne put, après la mort, déterminer aucun mouvement réflexe en agissant, soit sur la peau, soit sur les nerfs ou la moelle épinière¹". Il examina donc l'arc réflexe à ses divers niveaux : les récepteurs de la peau, la partie ascendante, les centres médullaires et les nerfs efférents. La réaction étant abolie dans tous les cas, la lésion devait être localisée soit à

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857, p. 276.

l'extrémité du nerf moteur, soit dans la fibre musculaire. Pour trancher la question, Bernard ne tardera pas à stimuler directement les muscles.

Ainsi, la cinquième expérience représente un nouveau pas en avant dans l'analyse de la curarisation des réflexes. Claude Bernard changea d'animal d'expérience. En choisissant la grenouille, il demeurait fidèle à une tradition bien établie de l'expérimentation physiologique: depuis Galvani, la grenouille était l'animal de choix pour étudier les conditions de l'excitation nerveuse et de la contraction musculaire réflexe. Et dès que Bernard eut entre ses mains une grenouille disséquée à la manière de Galvani, quoi de plus naturel que l'idée de remplacer l'irritation mécanique des nerfs par l'excitation galvanique ?

Les nerfs d'une grenouille fraîchement tuée par le curare ne paraissent pas excitables : "leur irritation avec des pinces ou en les mettant entre une lame de zinc et de cuivre ne détermine pas de contraction ; en irritant directement le muscle on n'en produit pas davantage". Voilà une idée expérimentale très belle et une observation mauvaise. Comment Bernard arriva-t-il à ce faux résultat ? Sans doute, ne fut-il dupe d'aucune idée préconçue, mais il se trompa simplement à cause de son dispositif expérimental : il appliqua aux muscles des stimuli inadéquats et trop faibles.

Douze ans plus tard, en publiant cette expérience, Claude Bernard se livra à un petit "maquillage" qui correspond tout à fait à sa vérité de 1856 et qui n'est nullement critiquable du point de vue d'un maître dont la tâche est d'enseigner la science dans son aspect actuel. Néanmoins, l'historien des sciences se doit de découvrir des arrangements de ce genre et de mettre ainsi en lumière les changements de la vérité personnelle auxquels est soumis chaque chercheur pendant qu'il fait des progrès dans son domaine de la science.

Aussitôt après la mort de la grenouille de la cinquième expérience - écrit Bernard dans ses *Leçons imprimées* - "on ne pouvait déterminer aucun mouvement réflexe, soit en pinçant la peau, soit en agissant sur

les nerfs mis à découverts¹". Le résultat négatif de l'irritation des muscles est passé sous silence. En revanche, une expérience postérieure s'intercale ici dans le texte bernardien et fait état d'un résultat contraire.

La dernière expérience de la première série fut conçue pour établir si la conjonctive absorbe le curare et si le suc gastrique détruit ce poison.

En une seule journée, Claude Bernard constata plus de faits essentiels sur l'intoxication curarique que tous les autres chercheurs pendant un siècle. Avec une intuition infaillible, il se rendit compte, après avoir fait seulement une demi-douzaine d'intoxications expérimentales, que le curare représente un moyen extraordinaire d'étude physiologique des "rapports qui existent entre la sensibilité et le mouvement chez les animaux".

Les notes bernardiennes que nous venons de citer, montrent, mieux qu'aucun autre texte, un génie de l'expérimentation biologique à l'oeuvre. La simplicité de ces expériences n'est qu'une apparence rompeuse. C'est en comparant ce travail expérimental à celui des savants dont nous avons mentionné les efforts que l'on mesure la puissance et l'originalité de la méthode de Bernard.

Le curare "isole la propriété contractile du muscle
de la propriété motrice du nerf"

Bien qu'il ait constaté expérimentalement la perte de l'irritabilité musculaire, Bernard refusa de croire à une lésion curarisante exclusive des muscles. Le déroulement des intoxications lui donnait plutôt l'impression d'une atteinte sélective de certaines parties du système nerveux ou d'une sorte de rupture entre la sensibilité et

1. Ibid., p. 277.

le mouvement. Il lui fallait donc répéter l'expérience sur la grenouille et étudier avec la plus grande attention l'action du curare sur les propriétés physiologiques de la fibre musculaire. Mais des circonstances obligèrent Claude Bernard à interrompre provisoirement cette recherche. Son temps fut pris, d'une part, par un concours d'agrégation à la Faculté de Médecine auquel Bernard se présenta avec une thèse sur les matières colorantes chez l'homme et, d'autre part, par la collaboration avec Magendie dans ses expériences thermométriques sur les chevaux.

L'été passa ainsi et ce n'est que vers le début du mois de septembre 1844 que Claude Bernard put s'attaquer à nouveau aux mystères de l'intoxication curarique. Il y avait entre-temps réfléchi. Pour mieux étudier les modifications d'irritabilité, Bernard décida d'utiliser une pile électrique comme moyen d'excitation et de contrôler les résultats par une contre-épreuve, c'est-à-dire en agissant parallèlement sur une grenouille curarisée et sur une grenouille décapitée. Dans ces conditions, il se rendit immédiatement compte de l'erreur qu'il avait commise lors de son expérience n° 5. La stimulation directe des muscles par le courant galvanique produit bel et bien, chez un animal paralysé par le curare, des contractions normales.

Voici ces expériences nouvelles :

"Première grenouille, introduction sous la peau de la cuisse d'une petite parcelle de poison sec. Après trois minutes, mort. Après 9 minutes, les muscles galvanisés se contractent, mais les nerfs, soit par le pincement, soit par l'électricité, ne déterminent aucune espèce de contraction dans les muscles. Le tiraillement de la moelle est également sans action sur la contraction musculaire. Le coeur se contracte seul encore après une heure.

Deuxième grenouille empoisonnée de la même manière et morte dans les mêmes circonstances.

L'expérience est faite comparativement avec une autre grenouille décapitée et à laquelle le coeur a été extirpé.

Grenouille tuée par décapitation

après 5', pincement des extrémités, mouvements réflexes violents, l'animal saute et fait des mouvements de progression ; par le galvanisme idem ;

après 15', pincement des extrémités, contractions réflexes très marquées ;

après 15', nerf sciatique mis à nu, pincé, contractions violentes dans les muscles ; muscles galvanisés se contractent ;

après 1/2 heure, les mêmes expériences répétées sur l'autre membre inférieur donnent encore le même résultat.

Grenouille empoisonnée

Après 3 1/2, mort ;

après 5', pincement des extrémités, rien ; par le galvanisme, contractions dans les muscles galvanisés ;

après 15', pincement, rien ;

après 15', nerf sciatique mis à nu, pincé, rien ; galvanisé, rien ; muscles galvanisés se contractent ;

après 1/2 heure, idem ; le coeur se contracte encore d'une manière constante.

Une autre grenouille est empoisonnée avec le curare et après sa mort on la laisse dans un vase jusqu'au lendemain. (Examiner la température des animaux, et les variations qu'elle éprouve sous une modification nerveuse si singulière chez les animaux à sang chaud et chez ceux à sang froid). Les racines de sentiment sont plus petites chez les grenouilles ; chez les animaux quadrupèdes, c'est le contraire, et est-il de même chez tous les animaux à sang chaud et pourrait-on en déduire quelques conséquences relatives à la production de la chaleur animale ? Examiner chez les poissons¹."

Juste à cette époque, Bernard aidait Magendie dans ses expériences sur l'origine de la chaleur animale et les conditions physiologiques de la calorification. Ainsi s'explique pourquoi il songea à examiner de près l'influence du curare sur la température des animaux empoisonnés. Il décida donc de reprendre l'expérimentation sur les animaux à sang chaud.

1. Ms. 7i, p. 7-9. Une version abrégée se trouve dans les Leçons (1857), p. 277-278.

Un dimanche, le 8 septembre 1844, Bernard s'amusa à tuer par le curare un moineau, trois lapins, un chien et, à titre de comparaison, une grenouille¹.

L'une de ses expériences sera plus tard présentée par Bernard comme faisant partie de la toute première série de ses recherches sur le curare². Dans la relation imprimée concernant les événements de l'année 1844 se trouve même la description de la curarisation d'un lézard qui, en réalité, fut exécuté seulement en décembre 1847³. Comme nous l'avons déjà remarqué, cela n'est pas gênant dans la mesure où il s'agit d'un exposé systématique des connaissances scientifiques au moment même du discours, mais les inconvénients deviennent très grands dès qu'on veut tirer de cet exposé des conclusions sur la démarche intellectuelle de l'expérimentateur. Or, après avoir constaté, dans le texte de cette leçon de Bernard, le réarrangement d'une suite chronologique d'expériences en une série plus pédagogique et plus logique, quelle fut notre surprise de lire, à la fin de cette même leçon, la déclaration que voici :

"Nous venons de vous exposer nos expériences dans l'ordre où nous les avons faites, parce que c'est ainsi qu'il faut toujours procéder. Il faut d'abord obtenir des données fournies par des expériences d'exploration, puis en instituer de nouvelles qui sont destinées à analyser les premiers résultats physiologiques et à en trouver la signification précise⁴."

A notre avis, cette déclaration est parfaitement sincère. Le réarrangement des faits dans leur présentation historique s'était opéré sans que Bernard en fût, à aucun moment, pleinement conscient. Sa déclaration n'était pas destinée à tromper le lecteur ; elle servait à le tromper lui-même ou, plutôt, à le rassurer contre une connaissance

1. Ms. 7i, p. 9-16. Le texte intégral est reproduit dans GRMEK, Poisons de flèches (1966), p. XLVI-XLIX.

2. BERNARD, Leçons sur les effets... (1857), p. 275.

3. Ibid., p. 278-280. La version originale, datée du 7 décembre 1847, se trouve dans le Ms. 7i, p. 17-19.

4. BERNARD, Op. cit., p. 280.

subconsciente, à combattre un certain malaise. Malgré les apparences, nous voyons dans la déclaration de Bernard une preuve psychologique de sa bonne foi. Bernard historien de ses propres recherches est constamment victime de Bernard chercheur.

Les expériences du 8 septembre 1844 apportèrent à Bernard quelques précisions nouvelles, mais rien de vraiment passionnant. Comme il fallait s'y attendre, l'irritabilité musculaire persiste chez les animaux homéothermes curarisés exactement comme chez les grenouilles tuées par ce poison. Le moineau succomba très facilement. Chez les oiseaux - commenta Bernard - "l'irritabilité musculaire normale est beaucoup moindre. De là vient sans doute qu'ils sont si faciles à tuer. Chez eux le système du grand sympathique est fort peu développé¹".

Avec un jeune lapin, l'expérience se déroula ainsi :

"Un fragment de curare introduit sous la peau de la cuisse. Avant l'expérience, thermomètre introduit dans le rectum = $39,5^{\circ 2}$; pendant toute la durée de l'empoisonnement et au moment de la mort le thermomètre (étant resté en place) n'a pas varié. Au moment de la mort, l'artère crurale étant à découvert, le sang y devient noir (mais l'animal ne fait aucun effort pour respirer, ce n'est pas comme dans l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique). Les deux ventricules sont pleins de sang ; le sang du ventricule gauche est noir. Agité à l'air, le sang du ventricule rougit sensiblement, mais ne se coagule pas une heure après (il a été fortement agité).

Le coeur bat encore aussitôt après la mort, mais bientôt les battements cessent. Par le galvanisme, ils sont réveillés ; ils persistent plus longtemps dans les oreillettes. La peau pincée aussitôt après la mort ne détermine aucun mouvement réflexe. Les nerfs pincés ne donnent

1. Ms. 7i, p. 10.

2. Dans le texte imprimé (Leçons p. 275), par erreur : "35,5 centigrades").

lieu à aucune contraction. Les muscles pincés, piqués ne se contractent pas. Par le galvanisme, ils entrent dans des contractions manifestes. Les intestins se contractent avec force. Le galvanisme appliqué à l'estomac y détermine des contractions très manifestes. Un grand bout d'intestin séparé de l'épiploon et laissé néanmoins dans le ventre de l'animal continue à se contracter énergiquement péristaltiquement. Les mouvements des intestins persistent après ceux du coeur¹."

Chez un autre lapin : "Section de la queue de cheval paralysie du train postérieur. Empoisonnement en mettant un fragment de curare dans la substance cérébrale. L'empoisonnement est plus lent et se fait avec des convulsions (sous ce rapport cette expérience devra être refaite sans paralyser le train postérieur).

Après la mort, le coeur cesse bientôt de battre. Les muscles du train postérieur se contractent manifestement quand on les coupe. Cependant les nerfs ne paraissent plus susceptibles de faire contracter les muscles par leur influence²."

D'après d'anciennes histoires de voyageurs, le curare exercerait une action néfaste sur les jeunes arbres ; ce serait même le moyen auquel les Indiens auraient recours pour juger de la bonne préparation du poison. Quelques expériences simples suffirent à Bernard pour détruire l'affabulation. Les plantes piquées par des flèches empoisonnées ou arrosées par une dissolution de curare n'avaient pas paru en souffrir.

"J'ai souvent répété - écrit Bernard - cette épreuve en implantant des flèches empoisonnées sur le tronc de jeunes arbres, de rosiers, de plantes herbacées ; ; jamais je n'ai obtenu les effets annoncés par Gilius³, bien que le curare dont je me servais causât très rapidement la mort des animaux.

J'ai arrosé, sans plus de succès, des plantes avec une dissolution de curare ; elles n'ont pas paru en souffrir.

1. Ms. 71, p. 11-12

2. Ms. 71, p. 12

3. C'est une allusion à F.S. GILIUS, Saggio di storia americana (1780-1784).

J'ai fait ensuite germer des graines dans une dissolution de curare ; elles s'y sont développées au moins aussi bien qu'en dehors de cette influence¹."

Sur un autre point, l'expérience physiologique confirma les récits des explorateurs. L'innocuité du curare pris par la bouche, voilà qui n'était nullement une invention de l'imagination. Comment expliquer scientifiquement ce phénomène ?

Le plus simple était de supposer que les suc digestifs modifient et détruisent le poison sud-américain. Les expériences de Claude Bernard, entreprises en septembre 1844, révélèrent la faiblesse d'une telle hypothèse. En effet, le curare mis in vitro, en contact avec le suc gastrique ne perdait pas ses propriétés toxiques.

Voici le compte rendu d'une expérience du 8 septembre 1844 et les conclusions que Bernard en tira :

"Lapin adulte. Curare, 5 centigrammes environ, dissous et digéré dans le suc gastrique. Digéré pendant 24 heures à la température de la poche. Puis injecté dans le tissu cellulaire de la cuisse du lapin.

Après 6 minutes environ, mort avec les symptômes ordinaires. Les mouvements respiratoires persistent les derniers. On lui fait respirer de l'ammoniaque, aussitôt un frisson contractile se manifeste dans toute la peau et ne se reproduit plus. Les membres et les muscles profonds restent parfaitement calmes.

Conclusion. Le curare digéré empoisonne à peu près comme s'il était seulement dissous dans l'eau. Ce n'est donc pas dans l'action du suc gastrique sur le curare qu'il faut chercher l'innocuité de cette substance par les voies digestives. Il est probable que cela tient à ce que le curare n'est pas absorbé. Produit du tube digestif, il n'est pas résorbé par lui. Cela se lie à la résorption des liquides des réservoirs naturels, des abcès, etc. Y a-t-il résorption dans les abcès ? Y mettre

1. Voir BERNARD, Op. cit., p. 265. La date exacte de ces expériences n'est pas connue.

du curare, de la strychnine ; sur les surfaces enflammées ...¹"

Bernard introduisit du curare en dissolution dans une anse d'intestin tirée hors du ventre d'un chien vivant ; l'animal ne montra aucun signe d'empoisonnement².

Voici encore deux remarques intéressantes que Bernard confia à ces cahiers de laboratoires en septembre 1844 :

"Pour savoir si le curare n'est pas absorbé, faire manger à un moineau du curare et voir si ses excréments le contiendront et seront vénéneux³."

"Le curare donné à dose excessivement faible sous la peau ou directement dans le sang devra avoir une action très intéressante à étudier sur la force nerveuse. Sera-t-il possible alors de réveiller cette force, soit par le chlore, ou par le chlorate de potasse injecté directement dans le sang ?⁴"

Connaissances sur l'upas et la strychnine avant Bernard

Attiré de prime abord par le curare, Claude Bernard ne manqua pas, par la suite, d'étendre ses recherches toxicologiques sur deux autres poisons sagittaires : la strychnine et l'upas. Ces agents toxiques offrent quelques caractéristiques communes : l'origine végétale, l'usage qu'en faisaient certaines tribus des pays lointains et la propriété d'agir d'une manière sélective sur des fonctions bien déterminées de l'organisme animal.

Les indigènes des archipels de la Sonde et des Moluques utilisaient des flèches dont la pointe était enduite d'un produit végétal désigné par le terme ipo ou upas. En malais, ces deux mots signifient "poison

1. Ms 7i, p. 14-15. Voir BERNARD, Op. cit., p. 282-283.

2. Ms. 7i, p. 15. Voir BERNARD, Op. cit., p. 285.

3. Ibid., p. 15.

4. Ibid., p. 16.

végétal". Un chirurgien de la Compagnie hollandaise des Indes orientales qui exerçait à Semarang, N.P. Foersch, publia l'un des premiers récits occidentaux sur l'upas de Java¹. Il s'était plu à recueillir les contes populaires et à y ajouter quelques considérations hautement fantastiques sur le terrible "bohon-upas" ou "arbre venimeux". Foersch ne donna d'indication utile ni sur les caractéristiques botaniques de cet arbre, ni sur la manière de préparer le poison de flèches.

Les premières informations scientifiques sur l'upas ne datent que du début du XIX^e siècle. Elles furent recueillies par le naturaliste français Jean-Baptiste Leschenault de la Tour (1773-1826), botaniste en chef de la célèbre expédition du commandant Nicolas Baudin aux Terres australes sur les corvettes *Géographe* et *Naturaliste* (1800-1803). Tombé malade, Leschenault fut débarqué sur Timor, l'une des îles de la Sonde. Il passa plusieurs années à Java avant de rentrer en France (1807). Leschenault étudia sur place le mode de préparation du poison de flèches javanais cueillit lui-même les branches des arbres dont se servaient les indigènes et apporta à Paris plusieurs spécimens botaniques et échantillons de substances toxiques. L'une des premières choses que Leschenault avait appris à Java, c'était qu'il existe au moins deux sortes différentes d'upas : l'antiar et le tieuté. Des investigations approfondies sur les matériaux apportés à Paris confirmèrent que les deux upas se distinguent l'un de l'autre du point de vue de la botanique, de la chimie et de la toxicologie. La détermination botanique fut faite par Leschenault et par Antoine Laurent de Jussieu, tandis que l'analyse toxicologique fut l'oeuvre de Magendie et Delile, auxquels Leschenault remis une certaine quantité des deux poisons².

1. FOERSCH, "Natural history of the Bohon-Upas, or poison-tree of the Island of Java" (1785). - Ce chirurgien crédule affirmait, par exemple, que "l'arbre venimeux" était toujours isolé, détruisant autour de lui tout ce qui avait vie.

2. Voir JEANDET, Notice sur la vie et les travaux de Leschenault de la Tour (1883) ; BOUVIER et MAYNIAL, Une aventure dans les Mers Australes (1947) et RICHARD, "Note sur la préparation des deux poisons végétaux ..." (1828).

L'upas antiar (ou l'upas au sens strict dans les publications modernes) est une substance toxique utilisée par les Javanais pour rendre terriblement efficaces leurs flèches de chasse et de guerre. Son ingrédient principal est le latex qui s'écoule des entailles faites au tronc d'un grand arbre, espèce de figuier appartenant à la famille des Urticées (d'après la classification ancienne ; aujourd'hui il est classé dans la famille des Moracées). Cet arbre porte le nom scientifique d'Antiaris toxicaria Leschenault¹. D'après les recherches de Magendie et Delile, l'upas antiar tuerait en agissant sur le cerveau. L'application directe sur le nerf sciatique mis à nu ne donne aucune réaction tandis que l'injection dans les vaisseaux sanguins ou le contact avec le cerveau provoquent une mort rapide de tous les animaux d'expérience. A la différence du curare et de l'upas tieuté, l'antiar est un émétique puissant². D'après les expériences de Brodie, l'upas antiar agirait sur le coeur en le rendant insensible à l'excitation par le sang³.

En fait, le latex de l'Antiaris toxicaria contient une substance vénéneuse, l'antiarine, dont la véritable nature chimique et le mode d'action pharmacologique ne seront reconnus qu'au XX^e siècle. D'après des recherches relativement récentes, l'antiarine est un glucoside qui agit vigoureusement sur le muscle cardiaque ; elle s'apparente donc aux principes toxiques de la Digitale pourprée et non pas aux alcaloïdes du genre Strychnos.

L'autre poison sagittaire javanais, l'upas tieuté, provient d'un arbrisseau sarmenteux que A.L. de Jussieu et Leschenault ont reconnu pour appartenir au genre Strychnos et que ce dernier a décrit et figuré sous le nom de S. tieute⁴.

1. LESCHENAUT, "Mémoire sur le Strychnos tieute..." (1810), p. 476, table 22.

2. DELILE et MAGENDIE, "Examen des effets de l'upas antiar ..." (1913). - Le mémoire de ces auteurs sur l'upas antiar fut présenté à l'Académie des Sciences en novembre 1809.

3. Voir BRODIE, "Experiments and observations ..." (1811), p. 196, et ORFILA, Traité des poisons (1815), t. II, 2^e partie, p. 3-4.

4. LESCHENAUT DE LA TOUR, Op. cit., tab. 23. Des détails sur la préparation de ce poison par les indigènes de Java sont indiqués par RICHARD, Op. cit., p. 283-284.

L'upas tieuté que Leschenault de la Tour avait donné à Raffeneau-Delile, un de ses collègues naturalistes, et à Magendie, alors jeune médecin particulièrement brillant, joua un rôle considérable dans l'histoire de la pharmacologie expérimentale. François Magendie (1783-1855) venait juste d'obtenir le doctorat en médecine (1808) et c'est avec un grand enthousiasme qu'il s'attaqua aux recherches expérimentales ayant trait à la physiologie et à la chimie aussi bien qu'à la clinique. Il étudia systématiquement les effets de deux upas, de la noix vomique, de la fève de Saint-Ignace, du camphre, de l'opium et du musc. La découverte d'une action bien localisée de l'upas tieuté, la théorie nouvelle de la voie d'absorption des poisons et l'analogie pharmacologique entre les effets des substances végétales diverses en fonction de leur affinités botaniques, voilà le trépied du premier triomphe scientifique de celui qui sera un jour le maître de Claude Bernard¹.

Mais il ne faut pas oublier que Magendie fit ces investigations en collaboration étroite avec un ami dont un bon nombre d'historiens de la physiologie ignorent jusqu'à l'orthographe correcte du nom : Alire Raffeneau-Delile (1778-1850). Natif de Versailles, Delile² avait fait des études à Paris, puis il avait participé à la campagne d'Egypte, organisé le Jardin d'agriculture du Caire et séjourné comme consul de France aux Etats-Unis. De retour à Paris, il avait travaillé au Muséum d'Histoire naturelle et dans les hôpitaux. Après une collaboration fructueuse

1. Pour ces travaux de Magendie, voir OLMSTED, François Magendie (1944), p. 35-44. Selon Olmsted, les recherches sur l'upas tieuté "mark the beginning of experimental pharmacology" ; les mémoires de Magendie et Delile sur ce sujet "were the first records of attempts to administer chemical substances to living organisms in a systematic way so that the effects of similar chemical agents from different sources might be compared". - Voir également EARLES, "Early theories of the mode of action of drugs and poisons" (1961), p. 105-107, qui exprime un jugement plus nuancé.

2. Dans les publications et documents antérieurs à sa thèse de médecine, ce savant donne la préférence à une forme simple de son nom : Delile (non Delille, ni de Lille) ; puis il adopte le nom double : Raffeneau-Delile.

mais brève avec Magendie¹, Delile s'installa à Montpellier où il eut la chaire de botanique à la Faculté de Médecine.

Les recherches sur l'upas tieuté valurent à Magendie sa première communication à l'Académie des Sciences, et à Delile sa thèse de médecine. Dans ces textes, présentés en 1809 (communication de Magendie en avril, et thèse de Delile en juillet¹), les deux auteurs décrivent avec minutie les symptômes de l'intoxication par l'upas tieuté chez plusieurs animaux d'expériences (six chiens, un cheval et trois lapins). Le chien auquel ils appliquèrent le poison d'une façon qui imite, dans les conditions du laboratoire, l'intoxication par une flèche, éprouva tout d'abord un certain malaise général. Après cette période de latence, des convulsions se déclenchèrent dans tous les muscles du corps ; nouvelle période d'accalmie, puis le tétanos de la musculature du thorax provoqua l'arrêt de la respiration, l'asphyxie et la mort. Magendie et Delile en conclurent que l'upas tieuté agit sur la moelle épinière en l'excitant très fortement. Les expériences montrèrent que la section de la moelle épinière, c'est-à-dire sa séparation d'avec le cerveau, ne supprime guère les symptômes de l'intoxication, tandis que la destruction de la moelle abolit ou prévient les convulsions tétaniques. Le caractère des symptômes est indépendant de la voie d'entrée du poison dans l'organisme, mais les deux chercheurs remarquèrent qu'elle détermine certaines variations dans la durée de l'intervalle qui sépare l'introduction du poison de la première apparition des spasmes.

Injecté dans la cavité péritonéale, l'upas tieuté agit après une période de latence d'environ 20 secondes, tandis qu'il faut attendre six minutes pour que les mêmes effets se produisent après son introduction dans les intestins. L'injection intraveineuse du poison provoque très rapidement la réaction spastique des muscles ; l'introduction

1. Une réminiscence à cette collaboration se trouve dans RAFFENEAU-DELILE, Discours sur l'étude et le progrès de diverses branches des sciences médicales (1821).

directe d'une solution de l'extrait de noix vomique ou d'upas tieuté dans le liquide céphalo-rachidien déclenche immédiatement des spasmes très violents. Magendie et Delile constatèrent que ces substances toxiques ne laissent aucune trace d'irritation locale. Ils expliquèrent la période de latence par le temps d'absorption du poison et de son transport avec le sang jusqu'à la moelle. D'après Magendie, l'absorption ne se fait pas - comme le voulait la théorie, alors régnante, de Hunter - seulement à travers le système lymphatique. Delile insista sur les similitudes entre l'intoxication par l'upas tieuté et celles par la noix vomique et la fève de Saint-Ignace¹.

Depuis la Renaissance, les médecins européens connaissaient l'extrait de la Strychnos nux vomica, poison redouté et pourtant utilisé à faible dose comme excitant, tonique, émétique et anthelminthique. Sans aucun doute, les symptômes observés par Magendie et Delile lors de leurs expériences avec l'upas tieuté et la noix vomique correspondent à ce qui, un peu plus tard, sera appelé empoisonnement strychnique.

Tout au début du XIX^e siècle, plusieurs chimistes et physiologistes étaient convaincus que l'action toxique et médicamenteuse des extraits d'origine végétale ou animale doit s'expliquer par les propriétés particulières de certains principes chimiques, de composition simple ou, du moins, susceptibles d'être obtenus à l'état pur, sous forme de cristaux. A. Séguin présenta à l'Institut un mémoire où il déclara, en 1804 déjà, avoir retiré de l'opium une substance cristallisée ayant les caractéristiques d'un corps chimique alcalin. Cette affirmation ne fut pas admise sans contestation, et il fallut attendre l'année 1806, époque où le pharmacien allemand F.W.A. Sertürner publia son procédé d'isolement de la morphine. En 1817, le pharmacien Pierre-Joseph Pelle-tier (1788-1842) réussit, en collaboration étroite avec Magendie,

1. MAGENDIE, "Examen de l'action de quelques végétaux sur la moelle épinière", Nouv. Bull. Soc. Philom. (1809) ; MAGENDIE et DELILE, Procès-verb. Acad. Sci., t. IV, p. 196 et 208-210 (Rapport de la Commission de l'Académie) ; RAFFENEAU-DELILE, Sur les effets d'un poison de Java ... (1809).

l'extraction du "principe vomitif" de l'ipécacuanha qui recevra bientôt le nom d'émétine. Cette même année 1817, Pelletier, alors jeune professeur à l'Ecole supérieure de Pharmacie à Paris, s'associa à un chercheur encore plus jeune, pharmacien lui aussi, Joseph-Bienaimé Caventou (1795-1877). Les deux savants entreprirent une chasse systématique au corps chimique responsable de l'activité toxique de la noix vomique et des drogues semblables¹.

En 1818, Pelletier et Caventou isolèrent de la fève de Saint-Ignace, de la noix vomique et de l'upas tieuté un nouvel "alcali végétal" qui paraissait responsable de la toxicité des plantes en question². La dénomination de ce principe chimique posa quelques problèmes. Pelletier et Caventou auraient voulu l'appeler "vauqueline", en hommage à leur maître Vauquelin, mais ils se sont "rangés à l'avis de MM. les commissaires de l'Académie qui ont pensé qu'un nom chéri ne pouvait être appliqué à un principe malfaisant"³. On se décida donc pour le terme de "strychnine", et cela malgré les protestations de Magendie qui aurait préféré le nom de "tétanine", afin qu'il soit "en harmonie avec celui de la morphine et de l'émétine, qui rappellent les caractères physiologiques de ces substances"⁴. Selon les chimistes, mieux valait se tenir au nom du végétal d'origine qu'à celui des propriétés physiologiques, car, au moment de la première extraction d'un principe nouveau, on ne peut que supposer ces dernières.

La dénomination de la strychnine créa un précédent. Presque tous les alcaloïdes et principes chimiques semblables allaient recevoir des noms se rapportant à la plante d'origine. En 1819, Pelletier et Caventou isolent la colchicine et la brucine. Les mêmes chercheurs découvrent

1. Voir FLEURY, "Esquisse d'une histoire de la biochimie en France au XIX^e siècle" (1966), p. 471-472.

2. PELLETIER et CAVENTOU, "Mémoire sur un nouvel alcali végétal (la strychnine), trouvé dans la fève de Saint-Ignace..." (1819).

3. Ann. de chim. et de phys. t. 10 (1819), p. 142.

4. Ibid., p. 176.

successivement la vératrine, la cinchonine et - en 1827 - la quinine, dont il est inutile de rappeler ici l'importance thérapeutique. En 1819, Runge obtient la caféine. En 1828, c'est la belle découverte de la nicotine par K.L. Reimann et W.H. Posselt. En 1833, P.J. Robiquet isole la codéine, tandis que P.L. Geiger et H. Hesse découvrent l'atropine, l'aconitine et la hyoscyamine, et - toujours la même année - O. Henry prépare la quinidine. La notion d'alcaloïde comme substance basique et principe actif est solidement acquise déjà à partir de 1817, mais il faudra encore une trentaine d'années de recherches chimiques (Dumas, Wurtz et autres) pour comprendre que la présence d'azote représente une condition nécessaire de l'alcalinité et de l'activité pharmacologique de ce groupe de composés organiques.

Il est bon de se rappeler que les expériences de Claude Bernard furent précédées, au cours des premières décennies du XIX^e siècle, de plusieurs découvertes capitales dans le domaine de la chimie des substances toxiques et médicamenteuses.

Dans leur mémoire sur la strychnine, présenté le 14 décembre 1818 à l'Institut de France, Pelletier et Caventou ne se limitèrent pas à des considérations d'ordre purement chimique. Pour montrer que leur "alcali végétal" était bel et bien le responsable principal ou même exclusif de la toxicité de certaines plantes, ils empoisonnèrent des animaux par la strychnine pure :

"Un demi-grain de la strychnine retirée de la fève de St.ignace fut insufflé dans la gueule d'un lapin. Après deux minutes, les convulsions se manifestèrent et l'animal périt, au bout de cinq minutes, dans une attaque de tétanos¹."

L'administration de strychnine provoqua donc exactement les mêmes symptômes que l'intoxication par l'extrait de noix vomique ou par les flèches des Javanais. Pelletier et Caventou constatèrent également

1. PELLETIER et CAVENTOU, Op. cit., p. 172.

qu'il existe un antagonisme physiologique entre la strychnine et la morphine : introduite dans l'organisme en même temps que la strychnine, une forte dose de morphine put empêcher, chez un lapin, le déclenchement du tétanos, sans prévenir pour autant l'issue fatale¹.

Dès qu'il se trouva en possession de la strychnine pure et de ses sels, François Magendie répéta et confirma les expériences de Pelletier et Caventou. "J'ai examiné - écrit-il - les effets de la strychnine sur les animaux et j'y ai reconnu tous ceux que M. Delile et moi avons décrits il y a environ dix ans, comme propres à l'upas tieuté de Java, à la noix vomique et à la fève de Saint- Ignace. Comme ces substances, la strychnine exerce une action stimulante spéciale sur la moelle épinière, et produit un vrai tétanos ; mais son activité m'a paru plus forte que celle de l'extrait alcoolique du strychnos. Un quart de grain du nouvel alcali suffit pour produire des effets prononcés sur un chien de forte taille. Je l'ai employé à cette dose sur un malade âgé de soixante-sept ans, atteint d'une débilité musculaire, suite d'une maladie cérébrale... ; il avait éprouvé une amélioration remarquable dans ses forces musculaires."

Pour mieux comprendre certaines critiques et élaborations ultérieures, résumons de façon schématique l'hypothèse de Magendie et Delile sur le mode d'action de la strychnine : 1) le poison est introduit dans l'organisme où il est "absorbé", ce qui veut dire qu'il entre dans le sang ; 2) la circulation du sang l'emporte jusqu'à la moelle épinière ; 3) mise en contact direct avec les structures nerveuses de la moelle épinière, la strychnine provoque une excitation des faisceaux moteurs qui se traduit par des spasmes tétaniques des muscles dans le corps entier ; 4) le tétanos et l'activité désordonnée des muscles respiratoires rendent impossible la respiration, ce qui provoque une asphyxie générale ; 5) l'animal d'expérience meurt par asphyxie.

1. Ibid., p. 175

2. MAGENDIE, "Note ..." (1819), p. 176-177.

Les partisans de la physiologie huntérienne critiquèrent les idées de Magendie sur le mécanisme et les voies d'absorption. Pour l'instant, nous laisserons de côté cet aspect du problème, car il n'a rien de spécifique pour ce genre d'intoxication. Un autre point discutable : la cause immédiate de la mort, est-ce vraiment l'asphyxie ?

L'attention des expérimentateurs se tourna également vers la troisième phase du schéma magendien : la strychnine agit-elle sur la moelle épinière ou plutôt sur les racines des nerfs spinaux ? Et, si la première de ces deux suppositions est exacte, l'action se porte-t-elle sur toute la moelle ou seulement sur certaines de ses parties ?

En 1822, un professeur parisien, connu aussi bien par ses recherches de physiologie que par ses travaux cliniques dans le domaine de l'urologie, Pierre-Salomon Ségallas d'Etchepare (1792-1875), écrivit une lettre à Magendie où il rapporta "quelques expériences qui prouvent que l'extrait alcoolique de noix vomique, donné à forte dose, détermine la mort par son action immédiate sur le système nerveux, et non pas par ses effets secondaires sur la respiration"¹. Si l'on injecte un extrait alcoolique de noix vomique dans les bronches d'un cabiai, l'animal éprouve à l'instant la raideur tétanique et, presque aussitôt, devient insensible et immobile.

Par contre, un cabiai asphyxié par strangulation conserve encore assez longtemps la sensibilité et la motricité. Donc, conclut Ségallas, "la strychnine, administrée à haute dose, produit la mort, non par asphyxie, mais par une action directe sur le système nerveux, à peu

1. Magendie publia cette lettre dans son Journal de physiologie expérimentale. Voir SEGALLAS, "Lettre à Magendie sur des nouvelles expériences ..." (1822), p. 354. - Dans ses publications postérieures, Magendie accepta avec plaisir la rectification de Ségallas, car elle lui semblait mettre mieux en valeur l'idée fondamentale de ses premières expériences, à savoir la localisation de l'action strychnique sur une partie circonscrite du système nerveux. La strychnine provoque des spasmes sans irriter les muscles ou les nerfs ; en outre et surtout, elle "a la propriété singulière d'exciter fortement la moelle épinière sans intéresser, autrement que d'une manière indirecte, les fonctions du cerveau". Voir MAGENDIE, Formulaire pour l'emploi ..., 9^e édition (1836).

près comme pourrait le faire une forte commotion électrique¹."

Une nouvelle étape dans l'histoire des recherches sur la strychnine commença avec la modification du concept de réflexe². A partir de 1833, et surtout grâce aux travaux de Johannes Müller (1801-1858) et de Marshall Hall (1790-1857), une idée fait son chemin : l'arc réflexe - même s'il ne passe pas par le cerveau - doit comporter non pas deux mais, au moins, trois parties anatomiquement et physiologiquement distinctes. Après la découverte de la loi de Bell-Magendie sur les racines rachidiennes, il était séduisant de considérer la sensibilité et la motricité comme des propriétés irréductibles. Il fallait supposer l'existence obligatoire, dans la moelle épinière, d'un intermédiaire qui, placé entre la partie afférente et la partie efférente de l'arc réflexe, transforme l'impression sensitive en impulsion motrice. Dans cette nouvelle perspective, la moelle épinière est loin d'être simplement un lieu d'anastomose entre les filets sensitifs et moteurs ; elle devient un organe particulier doté d'une fonction spécifique.

Dans sa première publication sur le rôle de la moelle épinière en tant que chaînon indispensable de l'arc réflexe, Hall utilise déjà l'intoxication strychnique comme un argument en faveur de l'existence anatomo-physiologique d'un "appareil excito-moteur" central, situé dans la moelle. La strychnine, dit-il, exalte la fonction réflexe de cet appareil. Pour le prouver, Hall empoisonna une grenouille, la décapita et, en outre, coupa la moelle épinière à la hauteur de la troisième vertèbre. L'animal ainsi préparé eut tous les muscles du tronc et des extrémités contractés ; il était sensible à la stimulation la plus légère et y réagissait avec des spasmes violents. La destruction de la partie supérieure de la moelle épinière abolit immédiatement les réflexes dans les pattes antérieures et rendit flasque

1. SEGALAS, *Op. cit.*, p. 363.

2. Voir CANGUILHEM, "Le concept de réflexe au XIX^e siècle" (1964) ; LIDDELL, *The discovery of reflexes* (1960) et BRAZIER, "Historical dev. of neurophysiology" (1959).

une région du corps, mais ne changea point l'état spastique du train postérieur. La destruction successive de la partie inférieure de la moelle épinière provoqua la résolution du tétanos dans la grenouille tout entière. Tous les réflexes furent anéantis. Néanmoins, l'irritation directe des nerfs moteurs et des muscles donna les réactions habituelles, c'est-à-dire égales à celles que l'on observe dans les mêmes conditions sur une grenouille non empoisonnée. Il était donc évident que la strychnine n'exerçait son influence ni sur le cerveau, ni sur l'axe cérébrospinal dans sa totalité, ni sur les nerfs, ni sur les muscles ; par conséquent, elle devait agir sur des éléments particuliers de la moelle épinière¹.

Le 14 juin 1847, Marshall Hall présenta à l'Académie des Sciences de Paris un mémoire où il compare les "effets tétanoïdes" de la strychnine et de la narcotine aux effets semblables obtenus par galvanisation de la moelle épinière². Si l'on fait traverser la moelle ou les nerfs lombaires d'une grenouille par un courant voltaïque faible mais continu et que, au bout d'une dizaine de minutes, on éloigne la pile électrique, on voit se produire un état tétanoïde des membres inférieurs. Cet état - que Hall appelle "état électrogénique de la moelle épinière" - ressemble beaucoup à celui qui se produit chez une grenouille placée, pendant le même intervalle de temps, dans une solution relativement faible d'acétate de strychnine. Or, Hall posa la question suivante : ces états tétanoïdes sont-ils identiques dans leur mode d'action, ou bien sont-ils différents à cet égard comme ils le sont quant à leur source. Après avoir décrit toute une série d'expériences astucieuses et discuté de leurs conséquences, Hall arriva à la conclusion que les deux états se ressemblent seulement par leurs manifestations externes et procèdent chacun d'un mécanisme différent. L'état

1. HALL, "On the reflex function of the medulla oblongata and the medulla spinalis" (1833), p. 635-665, en particulier p. 651-652.

2. HALL, "Comparaison entre les effets tétanoïdes des états électrogéniques, et ceux de la strychnine, de la narcotine, etc." (1847), p. 1054-1059.

électrogénique, "c'est de l'excitation", tandis que l'état strychnique, c'est "de l'excitabilité augmentée"¹. Dans le premier cas, il y aurait une irritation directe du système nerveux, dans le second cas, une modification de la fonction réflexe. Le courant électrique agit principalement sur les nerfs moteurs, tandis que "l'influence de la strychnine sur le système nerveux est limitée à la moelle épinière comme centre spinal ; les nerfs n'en sont pas susceptibles"².

Le physiologiste allemand Johannes Müller expliqua son point de vue sur l'intoxication strychnique dans un ouvrage célèbre, le *Handbuch der Physiologie des Menschen* (1^{er} vol., 1834), connu en France surtout par la traduction d'A.J.L. Jourdan faite en 1845 sur la quatrième édition allemande (1844). Müller prit grand soin de distinguer l'action des irritants sur les nerfs (irritations 'directes' chimiques, mécaniques, galvaniques, etc.) du changement que certains facteurs peuvent imprimer à l'irritabilité nerveuse elle-même (irritations "intégrantes" et "altérantes"). Pour Müller, la strychnine est un "narcotique à action altérante"³.

"Je n'ai jamais vu - écrit-il - de convulsions succéder à l'application de la dissolution aqueuse d'opium, de la strychnine, de l'extrait alcoolique de noix vomique sur les nerfs mis à nu d'un lapin, d'une grenouille, d'un crapaud ... La strychnine n'en fait même pas naître lorsqu'on la répand, sous forme de poudre, à la surface de la moelle épinière d'une grenouille ; elle n'en provoque qu'autant qu'elle pénètre dans la masse du sang, altère ce liquide, et agit ainsi par lui sur le prolongement rachidien, puis par ce dernier organe sur les nerfs ..."⁴

Dans l'essentiel, Müller se range du côté de Magendie et de Hall :

1. *Ibid.*, p. 1055.

2. *Ibid.*, p. 1057. - Pour une vue d'ensemble sur la vie et l'oeuvre de M. Hall, voir HALL, *Memoirs* (1861) et GREEN, "Marshall Hall" (1958).

3. MÜLLER, *Handbuch* ... (1834). - Pour la vie et l'oeuvre neuro-physiologique de ce savant, voir KOLLER, *Das Leben des Biologen Johannes Müller* (1958), et STEUDEL, "Johannes Müller und die Neurophysiologie" (1964).

4. MÜLLER, *Manuel de Physiologie* (1845), p. 546.

"Les mouvements spasmodiques provoqués par des poisons narcotiques ont leur cause dans la moelle épinière, et non dans les nerfs. Lorsqu'on empoisonne un animal avec de la noix vomique, ou avec de la strychnine, après avoir coupé les nerfs des extrémités, le tétanos qui survient ensuite ne détermine point de spasmes dans les parties dont les nerfs ont été séparés des parties centrales. Cette expérience prouve que les poisons narcotiques agissent sur les organes centraux, et par eux sur les nerfs. On a beau couper la moelle épinière elle-même avant d'empoisonner l'animal, ou après, les spasmes n'en ont pas moins lieu dans les parties situées derrière la section, ce qui démontre que les narcotiques agissent jusqu'à la mort sur toute partie de la moelle épinière qui est chargée de puissance motrice¹."

Premières recherches de Bernard sur la strychnine

Sans nul doute, c'est par son maître Magendie que Claude Bernard fut amené à s'intéresser aussi bien aux fonctions de la moelle épinière qu'à l'intoxication strychnique. Il apprécia les idées générales de Müller et de Hall. Le mémoire de ce dernier l'incita à publier quelques expériences et des considérations peu conformes au schéma magendien.

Le 26 juin 1847, donc à peine deux semaines après la publication du mémoire que Hall avait soumis à l'Académie des Sciences, Bernard communiqua à la Société Philomatique de Paris une note sur le mode d'action de la strychnine.

Depuis les expériences de François Magendie et, plus tard, celles de Ségalas et de Müller, il était - déclare Bernard dans cette note - généralement admis que les extraits de noix vomique agissent uniquement sur la moelle épinière et n'ont aucune influence directe sur les nerfs périphériques. Selon Magendie, la strychnine attaquerait la partie

1. Ibid., p. 700.

motrice de la moelle, c'est-à-dire le faisceau antérieur, et ainsi produirait des convulsions tétaniques, caractéristique principale de l'empoisonnement strychnique. Une fois la partie motrice de la moelle atteinte et irritée par le poison, l'excitation se transmettrait aux muscles par les nerfs moteurs¹.

Or, Bernard constata que, chez une grenouille ayant les racines postérieures des nerfs rachidiens (donc les fibres sensibles) du côté droit coupées, l'empoisonnement avec l'extrait alcoolique de noix vomique provoque des convulsions seulement du côté gauche.

Voici le compte rendu de deux expériences décisives :

"Dans une première expérience, j'ai mis la moelle à découvert dans toute son étendue sur une grosse grenouille ; puis j'ai divisé du côté droit toutes les racines postérieures (racines de sentiment) en laissant intactes les racines antérieures (racines de mouvement). Puis j'ai empoisonné la grenouille avec l'extrait alcoolique de noix vomique introduit dans les chairs musculaires du mollet. Quel n'a pas été mon étonnement quand au bout de 20 minutes, j'ai vu le côté gauche entrer dans des convulsions violentes, tandis que le côté droit restait flasque et immobile.

Dans une deuxième expérience, j'ai mis la moelle épinière à nu dans toute son étendue, puis j'ai empoisonné la grenouille de la même manière, avec de l'extrait alcoolique de noix vomique. Après un quart d'heure les convulsions générales éclatèrent dans tout le corps de l'animal. Alors je divisai du côté gauche toutes les racines rachidiennes postérieures, et aussitôt les membres de ce côté devinrent flasques et immobiles, tandis que ceux du côté opposé continuaient à être agités par des convulsions violentes²."

1. BERNARD, "Mode d'action de la strychnine sur le système nerveux" (1847), p. 71-73.

2. Ibid., p. 72. Les premières expériences de Bernard sur ce sujet remontent à 1844. Voir à ce propos Ms. 7d, p. 17-20.

Ne se doutant pas encore de toutes les difficultés auxquelles se heurte l'interprétation de telles expériences, Bernard se croit auto-risé à conclure : "1° que la strychnine, au lieu d'agir sur les faisceaux moteurs de la moelle, porte primitivement son effet sur les extrémités périphériques des nerfs de sensibilité. Ces nerfs transportent ensuite leur excitation au faisceau postérieur qui réagit à son tour sur les nerfs moteurs, pour déterminer les convulsions ; 2° que, sous ce rapport, la strychnine ne fait qu'exagérer les mouvements réflexes de la moelle épinière ; 3° qu'en coupant les nerfs de sensibilité qui arrivent à la moelle, on empêche l'action de la strychnine sur les nerfs de mouvement¹."

Peu nous importe, pour le moment, que ces conclusions soient erronées ou correctes, car elles nous paraissent dignes d'intérêt surtout en tant que première lueur d'une idée prometteuse : une substance toxique ou médicamenteuse pourrait attaquer exclusivement les nerfs sensitifs ou les nerfs moteurs. Voilà le germe des expériences futures visant à séparer, par des moyens chimiques, la sensibilité de la motricité. Ainsi, l'étude toxicologique de la strychnine se présente, dans l'évolution de la pensée bernardienne, comme un précurseur obligatoire des découvertes sur le curare.

Un collègue et concurrent de Bernard, Charles-Edouard Brown-Séquard (1818-1894)² présenta à la Société de Biologie, lors de la séance du

1. Ibid., p. 73.

2. Dans un très grand nombre de livres et d'articles, on affirme et on répète que Brown-Séquard fut le disciple de Bernard, voire le "disciple préféré" de ce dernier. C'est une erreur qui provient probablement du fait qu'il prit la succession de Bernard sur la chaire du Collège de France. Mais les rapports entre ces deux savants furent bien différents de ceux qui liaient Bernard à Magendie, son prédécesseur sur la chaire mentionnée. Son cadet de quatre ans seulement, Brown-Séquard n'a jamais suivi les cours de Bernard, ni travaillé dans son laboratoire. Quand Brown-Séquard, voyageur infatigable, se trouvait à Paris, les deux savants se rencontraient assez souvent, mais en se considérant mutuellement comme des collègues, sinon - parfois - comme des adversaires. Pour une appréciation générale de l'oeuvre de Brown-Séquard et pour des renseignements bibliographiques, voir GRMEK, "Brown-Séquard" (1970).

25 août 1849, une communication ayant pour but "de démontrer que la strychnine agit sur la moelle épinière et non sur les nerfs servant à la sensibilité, comme l'ont prétendu Stannius et quelques autres physiologistes"¹. L'attaque de Brown-Séquard fut dirigée en tout premier lieu contre Bernard qui, d'ailleurs, assistait à la séance en question et, sagement, renonça à prendre part à la discussion. Avant de procéder à la critique de l'hypothèse bernardienne, Brown-Séquard nia son originalité. En fait, le physiologiste allemand Hermann Stannius (1808-1833) avait bien soutenu un point de vue semblable à celui de Bernard, et cela dix ans plus tôt, mais en avançant des expériences et des réflexions entièrement différentes de celles du physiologiste français².

Quant au fond du problème, Brown-Séquard suivit le raisonnement expérimental que voici :

"Si l'on opère la ligature de l'aorte un peu avant sa bifurcation terminale, chez une grenouille, de façon à ce que les membres postérieurs ne reçoivent plus de sang, et qu'on empoisonne ensuite l'animal avec de la strychnine introduite dans sa bouche, on ne tarde pas à voir les phénomènes ordinaires de cet empoisonnement dans les quatre membres.

Si, au contraire, on empoisonne de la même manière une grenouille chez laquelle, après avoir coupé la moelle à l'origine des nerfs des

1. BROWN-SEQUARD, "Recherches sur le mode d'action de la strychnine" (1849), p. 119.

2. Voir STANNIUS, "Ueber die Einwirkung des Strychnins auf das Nervensystem" (1837), p. 223-236. - Bernard n'a jamais voulu reconnaître la priorité de ce travail de Stannius. A notre avis, avec raison. Dans un tel cas, la preuve expérimentale compte plus que la formulation d'une hypothèse. Cependant, Bernard dut bien admettre la contemporanéité, sinon la priorité des recherches d'un autre physiologiste allemand : Benedict Stilling (1810-1879). "Il y a plus de dix ans - écrira Bernard dans ses Leçons sur les effets ... (1857), p. 386 - que Stilling et moi avons, chacun de notre côté, entrepris sur ce sujet des expériences qui nous ont conduits aux mêmes conclusions à savoir que la strychnine agit spécialement sur les nerfs de sentiments dont elle surexcite les fonctions, pour épuiser consécutivement les nerfs moteurs]. La concordance entre les résultats obtenus me semble suffisamment établir leur valeur expérimentale."

bras, on a coupé aussi toutes les artères qui vont de l'aorte au rachis, on ne voit pas survenir les phénomènes de l'empoisonnement dans le train postérieur, bien que l'action réflexe y dure une demi-heure ou un peu plus en été et environ deux heures en hiver.

Dans la première expérience, les nerfs sensibles des membres postérieurs ne reçoivent pas de strychnine, tandis que la moelle en reçoit nous voyons pourtant les phénomènes tétaniques avoir lieu dans les membres postérieurs. Dans la seconde expérience, la portion de moelle séparée du cerveau ne reçoit pas de strychnine, tandis que les nerfs de sensibilité des membres postérieurs en reçoivent, et pourtant les phénomènes tétaniques ne s'y montrent pas¹."

La conclusion de Brown-Séguard, à savoir "que c'est bien sur la moelle épinière qu'agit la strychnine et non sur les nerfs de la sensibilité", ne fut pas suffisamment convaincante pour Bernard, car celui-ci maintiendra encore son hypothèse en 1850, lors de sa candidature à l'Académie des Sciences.

"Je démontre expérimentalement - écrit Bernard dans la présentation de ses travaux - que la strychnine, qui a pour effet de provoquer des désordres de mouvements (convulsions), exerce primitivement son influence sur les nerfs de la sensibilité, et que cette substance agit en exagérant l'action motrice réflexe de la moelle épinière²."

Bernard est dans son bon droit quand il s'attribue la priorité de l'expérience démontrant que la strychnine agit sur les nerfs de la sensibilité, mais l'historien des sciences doit hésiter à souscrire à la dernière phrase de sa déclaration. On accorde généralement à Marshall Hall la paternité de la découverte que la strychnine exalte la fonction réflexe de la moelle.

1. Ibid., p. 119.

2. BERNARD, Notice sur les travaux ... (1850), p. 18. Le même texte est repris dans la Notice de 1854.

D'ailleurs, Bernard n'insistera pas sur ce point. Les expériences ultérieures lui feront réviser complètement l'explication du mode d'action de la strychnine. Tout au long de sa carrière scientifique, il étudiera, encore et encore, les propriétés toxicologiques de la strychnine, mais dans ces recherches il sera moins heureux que dans celles sur l'oxyde de carbone ou sur le curare.

La caractéristique principale de l'intoxication strychnique, ou du moins le phénomène le plus marquant, ce sont certainement les contractions tétaniques des muscles. Bernard reviendra à une idée très simple, à savoir que la strychnine agit par un mécanisme toxique en quelque sorte inverse de celui du curare. La strychnine attaquerait la partie sensitive du système nerveux, tandis que le curare aurait une préférence pour la partie motrice. Le premier de ces poisons aurait la propriété d'exagérer les fonctions nerveuses, le second de les abolir.

Le lent progrès des expériences bernardiennes sur le curare
de 1845 à 1849

Par des expériences irréfutables, Claude Bernard avait constaté, déjà en septembre 1844, que la curarisation entrave la propriété motrice du nerf sans abolir pour autant la propriété contractile du muscle. Cependant, force nous est de reconnaître que cette constatation, qui paraît tellement importante dans une présentation rétrospective des recherches sur le curare, n'a pas frappé de prime abord l'imagination de notre physiologiste. Claude Bernard n'aurait certainement pas manqué de rendre publique sa découverte s'il en avait saisi sur le champ toute la portée théorique et toutes les conséquences pratiques. Ses notes manuscrites antérieures à l'année 1849 prouvent que l'idée d'utiliser le curare pour séparer artificiellement les deux propriétés vitales ne lui était pas encore venue à l'esprit.

Cinq années de silence (1844-1849) marquent la période de réflexion nécessaire à Claude Bernard pour insérer les résultats des expériences

sur le curare dans le cadre des notions hallériennes de sensibilité et d'irritabilité.

Claude Bernard fit quelques essais d'intoxication curarique en septembre-novembre 1845, en mars 1846 et en décembre 1847. Trois questions orientèrent cette recherche : le curare est-il un antagoniste pharmacologique de la strychnine ? Le curare attaque-t-il les nerfs du système végétatif ? Dans quelles conditions le curare est-il absorbé ou retenu par les membranes muqueuses ?

La première de ces questions fut seulement abordée, sans enthousiasme et sans persévérance :

"Sur un lapin j'ingère dans l'estomac avec une sonde cinq centigrammes de curare et cinq centigrammes d'extrait de noix vomique dissous ensemble dans de l'eau et chauffés jusqu'à l'ébullition dans un tube à la lampe. L'animal n'éprouve aucun effet toxique, ce qui dépend sans doute des aliments que l'estomac contient. Refaire l'expérience¹."

Nous avons vu que tout au début de ses recherches sur le poison américain, Claude Bernard avait formulé une hypothèse assez prudente et pourtant erronée : il lui avait semblé que, dans l'empoisonnement curarique, les mouvements de la "vie animale" cessent et que ceux de la "vie organique" (végétative) persistent. Or, les expériences de 1845 et de 1846 lui apprirent que le curare change l'état de la pupille, arrête ou du moins gêne les mouvements péristaltiques, diminue la pression artérielle et affecte le rythme de l'action cardiaque. Il fallait donc réviser l'hypothèse initiale.

Voici quelques extraits du journal de laboratoire de Claude Bernard :

"Etat de la pupille dans l'empoisonnement par le curare ...

Lapin adulte. Pupille d'abord contractée pendant l'intoxication, puis dilatation énorme à l'approche de la mort²."

1. Expérience du 6 septembre 1845, notée dans le Ms. 31a, f. 145.

2. Expérience du 2 octobre 1845. - Ms. 7b, p. 17.

"J'ai empoisonné un chien en digestion par le curare. Ce chien a présenté cela de particulier que ses chylières étaient injectés d'une façon admirable, comme je n'en ai jamais vue. Cela tient-il à ce que la paralysie générale du système nerveux, ayant porté sur l'intestin comme sur le reste, a surpris en quelque sorte la nature sur le fait et a empêché la déplétion des vaisseaux qui survient habituellement par les contractions péristaltiques post mortem ¹?"

"L'hémodynamomètre étant appliqué sur un chien et marquant une élévation de la colonne mercurielle de 60 à 80, on introduit du curare dans la plaie du cou. Peu à peu, à mesure que les effets du poison se manifestent, la colonne de mercure descend et finit par revenir à 0. Chose singulière, la colonne mercurielle étant descendue à 0, il n'y avait plus d'oscillation visible au mercure et on entendait encore les battements du cœur à l'auscultation. Bientôt on ne les entendit plus et ils cessèrent tout à fait ...²"

En décembre 1847, Bernard empoisonna un lézard et observa un phénomène surprenant : malgré une paralysie complète, cet animal conservait les mouvements réflexes de la queue.

"Sur un lézard gris - écrit Bernard - de taille moyenne et très vivace, très méchant, ayant été maintenu dans un appartement chaud ce qui l'a dégourdi complètement, j'introduis, sous la peau du dos et dans une plaie faite aux muscles dans cette région et saignant légèrement un fragment de curare, gros comme un grain d'avoine (3 centigrammes à peu près) à 10 heures 3/4 du soir. Le lézard, très vivace, se débat violemment au moment de l'introduction du poison. Après 10 minutes, le lézard n'éprouve aucun effet, il mord la pince avec laquelle je le touche. Le morceau de curare a commencé à fondre dans la plaie.

Après 1/4 d'heure, le lézard ferme les paupières ; il était cram-

1. Expérience du 24 novembre 1845. - Ms. 7b, p. 223-224.

2. Ms. 7c, p. 170-171. Texte complet dans GRMEK, Poisons de flèches, p. LI-LII.

ponné sur les parois d'un vase garni d'un mouchoir ; il retombe et reste immobile. Si on le pince, il ne fait plus aucun mouvement de son corps. Sa queue (qui est très longue) seule s'agite. Quand on pince les extrémités des pattes antérieures ou postérieures, on n'y observe aucun mouvement ; seulement la queue s'agite au moment du pincement. A 11 heures 1/2, le lézard est toujours dans la même immobilité complète. Quand on pince les membres, on ne détermine que des mouvements excessivement faibles de la queue, mais quand on pince la peau du tronc, de la tête, et de la queue surtout, on détermine des mouvements très énergiques dans la queue. A minuit moins quart, les mouvements de la queue persistent toujours quand on pince le tronc de l'animal. Je le mets sur le dos et j'ouvre le corps pour voir le coeur. Le coeur se contracte très bien. Il n'y a pas du tout de contraction dans les intestins ; les poumons sont roses. Quand je touche le coeur, il n'en résulte aucun mouvement de la queue ; mais si je pince la peau, la queue se remue. Alors je coupe la moelle dans le dos. Au moment de la section la queue se meut avec violence. Je détruis la moelle ; les mouvements de la queue ne sont pas influencés. Quand après cela on pince la peau de la queue, elle se remue encore ...

A minuit et 1/2, les mouvements du coeur et ceux de la queue s'éteignent ; ceux de la queue s'éteignent de la base vers la pointe ; ceux du coeur de la pointe vers la base.

Des sangsues et des colimaçons ont été piqués avec du curare. Le résultat général est que les animaux sont tués. L'effet du poison se manifeste par le repos de l'animal qui perd tout mouvement spontané, mais la circulation peut encore continuer longtemps et chez le colimaçon les mouvements réflexes d'irritabilité durent encore deux, trois ou quatre jours. Chez la sangsue ils peuvent durer encore 8 jours et plus...¹

Dix ans plus tard, Bernard discutera encore de la signification de ces expériences. Sa première idée fut que, chez le lézard curarisé,

1. Expérience du 7 décembre 1847. - Ms. 7i, p. 17-19.

"les mouvements de la queue ne sont pas sous l'influence de la moelle, mais du grand sympathique". Il n'est pas prouvé - écrit-il - "que les mouvements réflexes passent par la moelle. Il me paraît qu'ils doivent passer par les ganglions intervertébraux¹".

En décrivant la même expérience dans ses Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, Bernard rapportera fidèlement les faits observés, exprimera un doute ("Peut-être restait-il quelque trace de moelle dans l'extrémité de la queue?") et conclura que "dans la queue de certains animaux, des lézards particulièrement, on trouve des mouvements qui survivent à l'action du système nerveux moteur. N'est-on pas fondé, en voyant ces mouvements survivre aux mouvements généraux chez les animaux tués par le curare, de voir dans leurs instruments un système musculaire particulier, physiologiquement distinct, et analogue à celui du coeur²?"

Le ralentissement des recherches sur le curare au cours des années 1845-1848 était dû, en grande partie, au fait que Claude Bernard avait presque épuisé la substance obtenue par Pelouze. En Europe, ce poison ne se trouvait pas encore dans le commerce. Bernard nous renseigne : "En 1848, un jeune Brésilien qui suivait mes cours, le docteur Edwards, me donna du curare que l'on retira d'unealebasse en l'exposant à la chaleur pour ramollir et extraire le poison qui en tapissait les parois³." A vrai dire, il s'agissait d'un naturaliste originaire d'Amérique du Nord, William Henry Edwards (1822-1909), qui avait apporté le curare à Paris directement de l'Amazonie où il s'était rendu pour étudier la flore et la faune de la forêt vierge⁴.

1. Ms. 71, p. 19.

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 278-279 et 352-353.

3. BERNARD, La science expérimentale (1878), p. 252.

4. William Henry Edwards, futur célèbre entomologiste américain, visita les forêts vierges du Brésil, en compagnie de son parent Amory Edwards, consul à Buenos Aires. Il étudia tout particulièrement la faune, la flore et les caractéristiques ethnographiques de ce pays. Dans un livre consacré à ce voyage, W.H. Edwards donne une bonne description de la sarbacane et des flèches empoisonnées. Il acheta du curare et,

Pendant l'année scolaire 1848-1849, Claude Bernard fit, comme suppléant de Magendie au Collège de France, un cours sur les phénomènes de la digestion. C'est donc de ce point de vue un peu particulier de la digestion et de l'absorption qu'il reprit ses expériences sur les caractéristiques toxicologiques du curare. Autrefois, il avait déjà exposé, in vitro, le curare à l'action digestive du suc gastrique ; maintenant, il expérimentait in vivo :

"En terminant mon cours, j'ai fait l'expérience suivante : sur un chien canulé et bien portant, en pleine digestion, j'ai introduit 3 décigrammes de curare très actif, puis j'ai refermé la canule. L'animal n'en a éprouvé aucun mauvais effet. Puis, au bout de 1/4 d'heure, j'ai retiré du suc gastrique de ce chien et j'en ai introduit sous la peau de plusieurs grenouilles qui ont parfaitement été empoisonnées. Donc, je retirais de l'estomac d'un animal bien portant un poison violent.

Voulant savoir si la bile neutralisait le poison dans le suc gastrique et savoir si, par hasard, l'estomac ou le reste de l'intestin n'absorbait pas, j'ai fait les expériences qui suivent : j'ai précipité le suc gastrique qui contenait les aliments par de la bile et j'ai introduit du liquide trouble, qui a filtré, sous la peau du dos d'une grosse grenouille. Après 1 h 1/2, elle était engourdie et comme morte, ses narines n'avaient plus aucun mouvement respiratoire. Quand on la pinçait, elle ne donnait aucun signe de sensibilité, excepté quand on pinçait les pattes de derrière, il y avait dans les orteils une bien

Suite de la note 4 de la p. 368.

de retour à New York, fit quelques expériences, surveillées par le Dr James Trudeau, médecin-naturaliste, ami d'Audubon et père du célèbre phthisiologue Edward Livingston Trudeau. "We brought home - écrit Edwards - several pots of this poison, and, by experiments under the superintendence of Dr Trudeau, fully satisfied ourselves of its efficacy". Voir EDWARDS, A voyage up the river Amazon (1847), p. 154-155. - Pour éviter une confusion éventuelle, notons que, vers 1848-1850, un autre Américain du même nom, Willis Green Edwards, suivit les cours de Bernard. C'était un médecin de l'Illinois. Il avait obtenu pour Bernard des informations directes sur les expériences de Beaumont concernant la digestion gastrique.

légère contraction spasmodique. La grenouille est restée pour morte, et dans cet état pendant 2 jours, puis une grande hémorragie a eu lieu par la petite plaie de dos et la grenouille est revenue peu à peu, les 3^e et 4^e jours. Mais elle n'a plus eu autant de vigueur qu'auparavant et elle est morte le 6^e jour.

Cette expérience est très curieuse. Il est probable que le venin semble avoir été un peu neutralisé par la bile¹."

Notons l'usage du terme "venin" pour désigner une substance considérée comme étant principalement d'origine végétale. A ce moment, Bernard était persuadé que l'analogie entre le curare et le venin de vipère n'était pas superficielle. Dans les deux cas, un animal bien portant peut contenir impunément dans son appareil digestif un poison extrêmement violent.

Recherches sur l'osmose des solutions curariques

Pendant la première moitié de juin 1849, Claude Bernard étudia de façon très systématique les conditions du passage, par osmose, du curare en solution à travers les membranes muqueuses, et cela aussi bien dans un animal vivant que dans un osmomètre.

Sur un chien, Bernard fit une trachéotomie et, à l'aide d'un tube de verre effilé, introduisit dans la trachée une dissolution du curare. Il eut soin de faire cette instillation très lentement et de tenir penchée la tête de l'animal de manière que le liquide ressortît par la glotte, entrât dans le pharynx et fût avalé². Ce chien n'éprouva aucun malaise, bien que la dissolution ait baigné une partie de la muqueuse trachéale. L'expérience fut répétée le lendemain. Bernard utilisa le même chien mais cette fois il injecta la dissolution de curare au moyen

1. Ms. 7c, p. 284-285.

2. Ms. 71, p. 22. - Bernard publia cette expérience dans ses Leçons sur les effets ... (1857), p. 286-287. Dans la version publiée, Bernard dit qu'"on épongea bien et on cautérisa le pourtour de la plaie", précautions non mentionnées dans le compte rendu original.

d'une seringue et la poussa avec force pour la faire entrer dans les bronches et dans le poumon¹. L'animal en mourut rapidement, avec les effets ordinaires de l'empoisonnement par le curare.

"Pourquoi donc - se demanda Bernard - ce chien est-il mort le lendemain et pas la veille ? Cela tient à ce que la veille le curare n'avait touché que la muqueuse trachéale et non celle des petites bronches. Cette dernière muqueuse absorberait donc le venin et la première ne l'absorberait pas²?"

En y réfléchissant, Bernard trouva plusieurs objections qu'il écarta successivement par de nouvelles expériences faites sur des lapins. Tout d'abord, il fallait s'assurer que la plaie de la trachéotomie ne jouait aucun rôle.

"Je pris un lapin - écrit Bernard - je découvris sa trachée et j'y fis un petit trou avec un fer rouge afin que les bords fussent cautérisés ; je laissai tomber de la dissolution (en la poussant dans le poumon et tenant la tête du lapin haute) dans la trachée avec un petit tube effilé sans toucher les bords. Bientôt (en 4 ou 5 minutes) le lapin mourut avec les symptômes ordinaires. - Je pris un second lapin et je découvris la trachée, j'y introduisis une sonde, je la liai et l'injectai, goutte à goutte, par la sonde, et rien ne tomba dans la plaie. 4 ou 5 minutes après, le lapin était mort avec les symptômes ordinaires³."

Lors de son expérience sur le second lapin, Claude Bernard fit très attention d'injecter doucement, goutte à goutte, le liquide toxique. Il voulait ainsi éviter l'objection selon laquelle la véritable

1. Dans le compte rendu manuscrit, Bernard note avoir fait cette injection "en poussant avec force la solution au moyen d'une seringue dans le poumon" (Ms. 7i, p. 22-23). Dans la description imprimée de cette même expérience, il déclare qu'"on n'a pas poussé la dissolution, mais on l'a seulement laissée tomber. C'était plutôt une instillation qu'une injection" (BERNARD, *Op. cit.*, p. 286-287).

2. Ms. 7i, p. 23.

3. Ms. 7i, p. 23-24. Voir GRMEK, *Poisons de flèches*, p. LVII-LVIII.

porte d'entrée du curare dans l'organisme animal serait constituée par une déchirure du tissu pulmonaire.

Quelques années plus tard, en rendant compte publiquement des résultats de ces recherches, Claude Bernard simplifiera un peu les choses et réunira en une seule expérience imaginaire les conditions de trois expériences réelles¹. Il cédera à un souci pédagogique, à des exigences d'élégance oratoire et d'économie de la pensée. S'il avait fait l'expérience en question exactement selon les modalités décrites dans la leçon du 21 mai 1856, elle aurait eu le résultat indiqué. Bernard en était certain. Toutefois, nous devons remarquer qu'il s'agit là d'une déduction logique et non pas d'une constatation purement "expérimentale" au sens que Bernard accorde à ce terme.

L'introduction d'un liquide dans les bronches et dans les vésicules pulmonaires provoque une réaction spastique violente qui risque de traumatiser les tissus. Pour éviter cette possibilité, Bernard introduisit dans l'appareil respiratoire d'un lapin du curare à l'état sec :

"Pouvant supposer que le liquide dans le poumon pouvait déchirer les vésicules par des efforts, je pris un autre lapin et je fis un petit trou à sa trachée et à l'aide d'un petit tube, pour éviter le contact des bords de la plaie, j'introduisis des petites boulettes de curare comme des 1/2 têtes d'épingle, en les soufflant légèrement vers les poumons. Au bout de 7 à 8 minutes, le lapin était mort²".

Le 7 juin 1849, Bernard injecta dans la vessie d'un chien, à l'aide d'une sonde urétrale, une forte dissolution de curare (environ 1 décigramme dans 10 grammes d'eau). L'animal n'éprouva aucun effet toxique. Environ une heure après l'injection, Bernard retira de la vessie de ce chien une petite quantité d'urine qui, essayée sur des moineaux, les tua rapidement. L'urine prise dans la vessie le lendemain

1. BERNARD, Op. cit., p. 286-287.

2. Ms. 71, p. 24. Voir GRMEK, Poisons de flèches, p. LVIII, et BERNARD, Op. cit., p. 287.

perdit entre-temps sa toxicité¹.

Le 8 juin 1849, c'est le tour des grenouilles : Bernard les empoisonne à travers leur peau en variant les conditions physiologiques de cette dernière. Une grenouille vivace et ayant la peau séchée à l'air frais succomba au bout de 10 minutes à l'application externe de quelques gouttes d'une solution de curare. Une autre grenouille ayant la peau humide et pleine de mucosités fut arrosée avec du curare et n'en souffrit guère.

"Cette grenouille - écrit Bernard - n'éprouve aucun effet de curare pendant 2 heures qu'elle est en contact avec une dissolution curarinée. Alors je la laisse sécher et une heure après, étant séchée à l'air frais, je l'arrose avec quelques gouttes de curare (la même dissolution que précédente). La grenouille meurt au bout d'environ 1/2 heure, plus lentement donc que la première."²

Le 11 juin 1849, Bernard expérimenta sur des oiseaux et constata que, contrairement à certaines affirmations des anciens naturalistes, les animaux ne supportent pas l'administration de curare par la voie digestive :

"Sur 3 jeunes pinsons à jeun et ouvrant le bec pour demander à manger, j'introduis cinq centigrammes environ de curare roulé en pilule. Après ils continuent à demander à manger. Je leur donne un peu de coeur de boeuf à manger, mais 10 à 12 minutes après ils éprouvent les effets du curare et meurent empoisonnés. Donc, leur jabot absorbe. Le jabot des pigeons jeunes et vieux absorbera-t-il ? L'intestin absorbera-t-il?"³

1. Ms. 71, p. 25-26. BERNARD, Op. cit., p. 283-284.

2. Ms. 71, p. 27. Pour l'édition intégrale de ce texte, voir GRMEK, Poisons de flèches, p. LIX. Cf. BERNARD, Op. cit., p. 292-293.

3. Ms. 71, p. 26. - Dans ses Leçons (1857, p. 289), Claude Bernard déclare : "Déjà, en 1844, nous avions vu que, chez les oiseaux, la membrane muqueuse du canal intestinal absorbe le curare. Voici l'expérience que nous fîmes alors : trois jeunes pinsons ..." Or, d'après le journal de laboratoire de Bernard, il n'y a aucun doute que la véritable date de cette expérience soit le 11 juin 1849.

Pour préciser les conditions de l'absorption du curare, Bernard décida d'expérimenter in vitro avec des membranes fraîchement prélevées et placées dans un osmomètre. Voici ce qu'il nota à ce propos :

1° Une membrane fraîche d'estomac de grenouille non dépouillée de mucus (surface muqueuse du côté du curare) est placée sur le pavillon d'un endosmomètre. Je mets à l'intérieur de l'eau fortement sucrée et à l'extérieur de la décoction filtrée de curare. Le liquide monte dans le tube de l'endosmomètre.

2° Endosmomètre fait avec les mêmes liqueurs et avec le poumon de grenouille (surface muqueuse du côté du curare).

3° Endosmomètre avec les mêmes liquides et la peau de grenouille séchée entre deux morceaux de papier Joseph (surface externe du côté du curare).

Donner des lavements de curare.¹

Parvenu à la fin de son cours de l'année 1849 au Collège de France, Bernard interrompit la série d'expériences sur l'absorption du curare, et il eut soin de confier à l'un de ses cahiers les conclusions de ce travail :

"Cours du Collège de France, 1849. Expériences sur l'absorption du curare vénéno. Résultats.

1° Le curare vénéno dans l'estomac ne produit pas d'accident. Le suc gastrique est très vénéneux. On constitue un animal vénéneux, car une vipère doit avoir le suc gastrique vénéneux.

2° Le curare vénéno mis en contact avec muqueuse stomacale fraîche. Endosmomètre avec sérum sucré. Dans les 3 heures suivantes - endosmoses, mais pas poison.

3° La muqueuse pulmonaire absorbe	}	par endosmose.
4° La muqueuse vésicale n'absorbe pas		

La peau de la grenouille absorbe l'air et n'absorbe pas le curare

1. Ms. 7i, p. 29-31.

Donc, on n'absorberait les miasmes que par la muqueuse pulmonaire ; on ne pourrait également absorber les ferments que par la muqueuse pulmonaire. Faire absorber de l'émulsine par le poumon.

1° Les vipères doivent avoir le suc gastrique vénéneux.

2° Des oiseaux nourris avec curare - excréments vénéneux.

3° Une salamandre intacte dans l'estomac, non digérée ; cuisse incisée, digérée¹."

Bernard se crut autorisé à noter qu'"absorber quelque chose par le poumon, c'est comme si on l'injectait en réalité dans le sang"². Mais la difficulté était ailleurs : comment expliquer l'innocuité de l'ingestion du curare chez l'homme et chez la plupart des animaux ? Bernard trouva que le curare ne subit aucune diffusion osmotique à travers la muqueuse stomacale ; s'il y a un passage in vivo, il doit être très lent.

Bernard eut alors l'idée brillante que voici : comme n'importe quel autre poison, le curare agit seulement s'il se trouve à un moment donné en concentration suffisante aux endroits de son action directe sur les éléments organiques ; pour réaliser cette condition indispensable, il faut que l'absorption du poison soit plus rapide que son excréation. Ce qui compte, ce n'est pas la dose administrée mais la concentration de la substance toxique dans le milieu liquide de l'organisme. Il est évident que la dose détermine la concentration, mais ce n'est point une relation simple, car elle dépend de la voie d'introduction du poison, de la taille de l'animal et de plusieurs autres facteurs. Bernard inventa une expérience astucieuse pouvant confirmer son point de vue : chez un animal juste au seuil d'une intoxication, une simple injection d'eau dans la circulation générale devrait faire disparaître les symptômes cliniques. Voici ce qu'en dit Bernard :

"Causes pour lesquelles certains poisons n'agissent pas quand on les ingère dans l'estomac, et particulièrement chez le lapin. C'est

1. Ms. 71, p. 20-21.

2. Ibid., p. 28.

parce que l'absorption est excessivement fractionnée, car introduits dans le sang ils sont vénéneux également chez tous les animaux.

Ex. : opium chez les lapins ; pavots mangés par les lapins ...

Tous les poisons (strychnine, curare, etc.) introduits dans le sang sont mortels subitement. Mis dans les tissus, ils sont mortels après un temps variable, car il est nécessaire qu'il y en ait une certaine quantité d'absorbée avant que l'action se manifeste. Si l'excrétion allait aussi vite que l'absorption, on conçoit que l'animal ne soit pas empoisonné.

Ainsi il faut d'autant plus de poison que l'animal a plus de sang, que l'animal est plus gros autrement dit. Mais dans tous les cas le poison agit quand il y en a dans le sang la même quantité proportionnelle. Si bien que sur un animal auquel on a donné goutte à goutte la quantité juste de poison pour déterminer les symptômes, si l'on ajoute une seringue d'eau dans son sang, on devra les faire disparaître.

On a dit qu'à jeun ou qu'après la saignée l'absorption était plus rapide. Non, c'est que la quantité de sang est moindre et qu'il faut moins de poison pour l'amener à sa saturation d'empoisonnement¹."

Venin de vipère

Le curare est-il un venin semblable à celui que produisent les vipères ? Pline savait déjà que le venin de vipère, pour devenir nocif, doit pénétrer dans une plaie². Les envenimations naturelle et expérimentale avaient tout particulièrement été étudiées par deux Italiens : Francesco Redi (1626-1697) et Felice Fontana (1730-1805). Claude Bernard se fit un devoir de lire attentivement le grand ouvrage de Fontana³.

1. Ms. 7c, p. 296-297.

2. PLINE, Hist. Nat., XXIX, 18.

3. FONTANA, Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains ... (1781). Ce traité est constitué de deux forts volumes in-4°. Le Ms. 7i nous apprend que Bernard les a lus en juin 1849.

Il en tira des renseignements utiles et quelques inspirations pour la conception et l'exécution de ses propres expériences¹, sans accepter pour autant certains préjugés du célèbre naturaliste florentin.

Il est difficile, sinon impossible, de résumer correctement la démarche intellectuelle de Fontana, car son intérêt réside surtout dans les détails. A ce point de vue, la réflexion méthodologique par laquelle s'achève la présentation des recherches de Fontana sur les vipères mérite d'être citée et méditée.

"Je sais que j'ai été trop long. J'aurais pu être plus court, et peut-être même plus clair, si j'eusse suivi la méthode synthétique, au lieu de l'analytique. J'ai préféré celle-ci. J'ai présenté mes expériences dans le même ordre que je les ai faites. Je n'ai pas craint de mettre en vue mes erreurs mêmes, et de montrer combien de fois j'ai été obligé de retourner sur mes pas. La méthode analytique n'est certainement ni la plus courte, ni la plus favorable à l'écrivain ; mais elle est la plus sûre, la plus lumineuse, la seule qui conduise directement à la découverte. Elle inspire toute confiance au lecteur ; elle fait voir comment l'observateur a interrogé la nature, et comment la nature a répondu à l'observateur. On y voit en même temps les défauts de celui qui observe, les efforts pour arriver à la vérité, et la difficulté d'y parvenir. Les ouvrages qui présentent quelque chose de nouveau, devraient tous être écrits suivant la même méthode, avec laquelle nous sommes arrivés ici. En voyant les moyens qui ont conduit à la découverte, on jugerait mieux du mérite de l'ouvrage, et des opinions de l'auteur. On n'y trouverait point ce mystère et cette réserve qui règnent dans les ouvrages présentés avec la méthode synthétique, dans lesquels manquent

1. Par exemple, Bernard fut certainement impressionné et influencé par les "empoisonnements localisés" de Fontana, à savoir les ligatures et les amputations des membres exposés à l'action d'une substance toxique. Dans son Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865, p.182), Bernard dira : "Les empoisonnements localisés, ainsi que les ont déjà employés Fontana et J. Müller, constituent de précieux moyens d'analyse physiologique."

les traces qui ont guidé à la découverte. Mais l'homme aime mieux être admiré qu'utile, merveilleux que vrai, difficile qu'important.

J'ai fait plus de six mille expériences, j'ai fait mordre plus de quatre mille animaux ; j'ai employé plus de trois mille Vipères et je puis m'être trompé ; quelque circonstance essentielle peut m'avoir échappé ; je puis en avoir négligé quelque autre, ne la croyant pas nécessaire ; mes conséquences peuvent être trop générales, et les expériences en trop petit nombre. En un mot, il se peut très bien que je me sois trompé, et il serait même presque impossible que je ne me fusse jamais trompé dans une matière si difficile, si obscure, et encore si neuve. Il me suffit de pouvoir certifier, que je n'ai écrit que ce que j'ai vu, ou du moins cru voir¹."

Que le lecteur nous pardonne cette longue citation. Elle touche au vif notre entreprise et nous en avons pris connaissance avec ravissement. Ce que nous nous proposons dans ce livre sur l'oeuvre de Claude Bernard, n'est-ce pas précisément une présentation des découvertes du grand maître de la physiologie moderne suivant une méthode historico-épistémologique très proche de la "méthode analytique" de Fontana ? Nous rétablissons l'ordre chronologique des événements, nous examinons les "erreurs" et les "fausses routes" avec le même soin que les "vérités" et les "découvertes", nous nous attachons à la reconstitution du processus intellectuel de l'expérimentation. Toutefois, pour un historien des sciences la méthode de Fontana n'est que la première partie d'une investigation plus complexe. L'exposé analytique doit offrir des "faits", des "matériaux", sur lesquels peut s'exercer une étude critique et interprétative, à la lumière des connaissances qui

1. FONTANA, Op. cit., t. II (1781), p. 62-63.

manquaient au découvreur lui-même. Si la méthode synthétique est couramment employée dans les manuels scientifiques et si la méthode analytique est parfois pratiquée par les savants eux-mêmes¹, la méthode historico-épistémologique est ou devait être le procédé de prédilection dans les publications d'histoire des sciences. Toutefois, dans ce dernier champ de recherches, on se laisse entraîner, à notre avis souvent trop rapidement, à des jugements synthétiques que l'on veut critiques. Cependant, ils ne sont pas précédés d'un examen analytique des "faits" au niveau des réalités individuelles et ils sacrifient facilement tout ce qui ne s'insère pas soit dans un développement général des idées, soit dans un tableau social déterminé.

Fontana expérimenta avec le venin de vipère au moins à trois reprises : à Bologne et à Pise de 1764 à 1767, à Paris en 1777-1778 et à Londres en 1780. Il inventa successivement trois explications différentes du mécanisme physiopathologique par lequel ce venin provoque les symptômes morbides et la mort. La dernière de ces explications prenait en considération l'influence du venin sur la coagulabilité du sang. Mais Fontana tenait beaucoup plus à ses expériences qu'à ses hypothèses. Comme Bernard, il était toujours prêt à se dépouiller de l'ancien échaffaudage intellectuel de son expérimentation, tel un serpent qui, lors de sa croissance, abandonne sa mue.

D'après les observations de Fontana, le venin de vipère n'agit ni par corrosion chimique, ni par les propriétés physiques de ses particules (hypothèse dite "mécanique" de Richard Mead), ni par une influence directe sur les nerfs. Ce venin semble entraver l'irritabilité des fibres musculaires, à l'exception de celles du coeur (en cela il ressemble au

1. Dans la littérature scientifique de première main, la méthode la plus courante est un mélange inextricable de présentation à la fois synthétique et analytique. Tel est aussi le cas des publications de Claude Bernard. Si nous ne possédions pas son journal de laboratoire et ses nombreuses notes manuscrites, il nous serait à jamais refusé de démêler la chronologie de la logique, l'analytique du synthétique.

curare). La dose létale est très petite. Fontana fit de grands efforts pour déterminer, au moins approximativement, cette dose. Dans ce dessein, il supposa que l'effet toxique est proportionnel à la dose de venin injecté, inversement proportionnel à la taille de l'animal mordu et indépendant des différences spécifiques entre les animaux empoisonnés. Cette dernière supposition, Fontana la croyait applicable à toutes les espèces zoologiques (homme compris) que l'expérience découvre comme susceptibles d'être tuées par envenimation. Les serpents eux-mêmes et quelques autres animaux à sang froid lui paraissaient totalement réfractaires à l'action néfaste du venin.

L'envenimation n'est pas instantanée. Il faut un certain temps pour que l'organisme animal réagisse, sauf dans le cas où le venin est injecté directement dans les vaisseaux sanguins. Il y a "deux maladies qu'occasionne la vipère dans l'animal mordu", l'une est "extérieure" ou locale, l'autre est "interne" ou générale. Si l'on coupe subitement la partie mordue par la vipère, l'animal ne meurt pas. Mais il faut agir très rapidement. Chez les pigeons, par exemple, au bout de 15 secondes, l'intoxication "commence à être mortelle ; déjà la maladie interne est communiquée, et l'amputation augmente la maladie, et accélère la mort, au lieu de diminuer l'une et de retarder l'autre". Un cochon d'Inde mordu à la patte peut être sauvé, s'il est mutilé au bout de 3 minutes. Le venin de vipère empêche la coagulation du sang in vitro et la provoque dans certains organes in vivo¹.

Claude Bernard n'apprécia point l'affirmation de Fontana selon laquelle le venin ne serait pas un poison pour l'espèce qui le produit. Après la lecture du chapitre VI du Traité sur le venin de la vipère de Fontana, Bernard critiqua les expériences sur l'envenimation des serpents et des sangsues. A ce sujet, il nota dans son cahier :

1. Voir une excellente présentation des recherches de Fontana dans l'article: EARLES, "The experimental investigation of viper venom by Felice Fontana" (1960), p. 255-268.

"Ce chapitre est rempli de considérations fausses et dangereuses comme philosophie scientifique. Combattre cette prétendue différence d'organisation des animaux qui tue l'un et épargne l'autre avec la même substance. Ses expériences avec les sangsues ne prouvent rien. Il admet que les animaux à sang chaud seuls périssent du venin de la vipère. Cela n'est point exact. Le suc gastrique des vipères doit être vénéneux. Le venin de la vipère fait pourrir plus vite les chairs des animaux piqués. Est-ce un suc digestif¹?"

De tout temps, le thème des animaux venimeux fut chargé de mythes. Animal de la terre, divinité chthonique, symbole phallique, le serpent représente à la fois la mort, le salut et l'éternité. L'idée que la vipère ne peut pas être empoisonnée par son propre venin relève de la pensée magique. Dans la pharmacopée d'antan, le grand remède contre le serpent, c'est le serpent lui-même². Même un Fontana, naturaliste si peu crédule, ne pouvait pas démythifier complètement l'animal qui avait séduit Eve, mordu Osiris et accompagné Esculape le Sauveur.

Bernard se sentit obligé d'entreprendre des expériences sur les venins, et cela dans un double but : d'une part, il voulait démontrer l'inexactitude du vieil adage selon lequel la morsure d'un animal venimeux, en l'occurrence la vipère, ne peut nuire aux individus de la même espèce, et, d'autre part, il lui parut utile de comparer l'action du venin de Viperidae à celle du curare³. Le 22 juin 1849, il fit les expériences suivantes sur des vipères capturées dans la forêt de Fontainebleau :

1° On tranche la tête à une grosse vipère.

2° En ouvrant la gueule, du venin s'échappe des crochets ; on en prend sur la pointe d'un scalpel. Le venin est sous forme d'une gout-

1. Ms. 7i, p. 34-36.

2. Pour les racines psychologiques de telles croyances, voir en particulier LENOBLE, "Le Thème du Poison" (1955).

3. Dans ses Leçons, Bernard dira "qu'on a souvent rapproché le curare des venins ; nous avons fait de nombreuses expériences pour voir quels pouvaient bien être les points de rapprochement entre ces poisons" (BERNARD, Leçons sur les effets ..., 1857, p. 389).

delette sirène, visqueuse (comme dit Fontana), et on introduit une goutte de ce venin ainsi recueilli dans une plaie de la cuisse sur deux moineaux. Les plaies deviennent noires peu à peu. La plaie et la cuisse enflent et 2 heures 1/2 après les deux moineaux sont encore vivaces, se sauvent malgré l'enflure. Ils ne sont pas morts, mais cependant ils sont tristes et semblent malades. Au bout de 3 heures, le premier moineau piqué avec le premier venin bien limpide est mort et raide... Le second moineau piqué avec le dernier venin mêlé de mucus est triste, malade, mais encore vivant. Ses membres sont raides, surtout la patte blessée.

Une vipère plus petite (jaune) est agacée et elle mord un moineau plumé à la cuisse. Presque aussitôt une ecchymose noirâtre se manifeste. Une petite plaie comme une piqûre d'épingle est manifeste à la partie interne et supérieure de la cuisse. Bientôt la cuisse enfle, l'animal devient triste, abattu, et il est mort environ 3/4 d'heure après. Son foie contient des traces de sucre et donne une décoction limpide.

3° Une autre petite vipère jaune est piquée avec un scalpel sur la pointe duquel on a recueilli du venin de la grosse vipère ayant eu la tête tranchée. On fait une autre plaie à la même vipère et on y fait pénétrer avec pression les crochets de la vipère à tête coupée. Après deux heures 1/2, elle paraît moins vivace peut-être. Sa plaie est gonflée, sanieuse, gris noire.

Le lendemain, la vipère vit encore et paraît assez vive quand on l'excite. Mais elle ne cherche plus à monter hors de son bocal comme elle faisait la veille. Le troisième jour la vipère est morte.

4° Avec le venin de la grosse vipère on pique la cuisse d'une grenouille qui, 2 heures 1/2 après est encore vivace, quoique sa plaie soit gonflée, grise et sanieuse, comme cautérisée. Au bout de 3 heures, la cuisse ne se meut plus. La grenouille est mordue par une autre vipère. Le lendemain matin la grenouille est trouvée morte.

5° Une grosse vipère grise est piquée avec du curare. Elle devient de moins en moins vivace et après 2 heures elle est morte.

Suite de l'expérience 1. Sang de la vipère à laquelle on a tranché la tête se coagule bien. Sérum légèrement lactescent, clair, ne contient pas de sucre. Le foie donne une décoction blanchâtre, opaline ; contient beaucoup de sucre. La vipère était en digestion et son estomac contenait une patte de grenouille¹."

Sept ans plus tard, lors de sa leçon au Collège de France du 13 juin 1856, l'illustre physiologiste publiera les résultats de ces expériences².

Bien que son récit imprimé suive de près le texte de ses notes de laboratoire, Bernard leur attribue une fausse date : "Nous avons - déclare-t-il - l'année dernière (c'est-à-dire en 1855³) expérimenté comparativement sur le curare et sur le venin de vipères qui avaient été prises dans la forêt de Fontainebleau : nous avons ainsi pu constater de grandes différences. Voici ces expériences ...³" Or, ce qui est décrit après cette déclaration, se rapporte, sans aucun doute possible, aux expériences effectuées déjà lors de l'été 1849. Claude Bernard voulait-il par là donner l'impression que ces investigations sur les venins étaient postérieures à la communication signée avec Pelouze en octobre 1850 ? Ou avait-il fait, en 1855, des expériences supplémentaires (par exemple "sur une chienne qui avait reçu à la vulve plusieurs morsures de vipère") qu'il confondit, par simple souci de brièveté, avec l'ancienne série d'expériences ?

En tout état de cause, les résultats des expériences du 22 juin 1849 obligèrent Bernard à renoncer à l'idée d'une analogie entre le curare et les venins d'origine animale, idée qui l'avait séduit à un moment donné. Il s'inclina devant le fait que la morsure de vipère provoque une réaction inflammatoire locale et un état d'intoxication générale complètement différents de ceux que l'on constate après l'empoisonnement par le curare.

1. Ms. 71, p. 38-42.

2. BERNARD, Op. cit., p. 389-393.

3. Ibid., p. 389.

204

Nous savons aujourd'hui que la plupart des Elapidae et certaines espèces de Crotalidae sécrètent un venin paralysant, neurotoxique, dont l'action est comparable à celle du curare¹. Cependant, Claude Bernard a uniquement étudié le poison des Viperidae qui, en effet, tue par un mécanisme totalement différent de celui des substances curarisantes². La description des vipères que Claude Bernard a utilisées en 1849 est très sommaire et ne permet pas leur identification zoologique exacte. Il s'agit certainement du genre Vipera et très probablement de l'espèce V. aspis. L'animal dont la tête illustre l'édition imprimée des Leçons de Bernard (p. 390) est facilement reconnaissable, grâce à son nez retroussé : c'est un aspic.

Une fois, Bernard piqua des verdiers avec deux crochets d'un serpent à sonnettes. Ces crochets, il les avait obtenus d'un médecin parisien, le Dr Pouget. L'expérience ne réussit pas, parce que les crochets ne contenaient plus de venin³. Ainsi, Bernard faillit découvrir l'effet curarisant du venin de crotale. Il attribua trop rapidement une portée générale à ses expériences avec le seul venin de vipère.

Premières publications de Bernard sur le curare et les venins

A cette époque, Claude Bernard assistait fidèlement, chaque samedi à 3 heures de l'après-midi, aux séances de la Société de Biologie. Fondée en 1848, cette Société réunissait, à partir de janvier 1849, les meilleurs physiologistes et naturalistes de Paris. Claude Bernard en fut le premier vice-président (à côté de Rayer, président, Robin,

1. Voir par exemple ARTHUS, "Le venin de Cobra est un curare" (1910) ; HOUSSAY et PAVE, "Action curarisante des venins de serpents..." (1922) ; BARRIO et BRAZIL, "Neuromuscular action of the Crotalus terrificus terrificus poison" (1951) ; BOQUET, "Venins de serpents" (1970), p. 606-607.

2. Cf. PHISALIX, Animaux venimeux et venins (1922) ; BOQUET, Op. cit. (1970), p. 622-623.

3. BERNARD, Op. cit., p. 396.

second vice-président, et Brown-Séguard, secrétaire). La Société de Biologie publiait régulièrement les comptes rendus de ses séances. Imprimés sous forme de fascicules, ces comptes rendus avaient le grand avantage de paraître très rapidement. Pour Bernard, la Société était un auditoire idéal. Tout au long de l'année 1849, lui-même et son rival Brown-Séguard prirent la parole lors de presque toutes les séances. Bernard puisait dans ses anciens cahiers d'expériences ou parlait de ses recherches en cours¹.

Les expériences de Bernard sur les vipères furent faites le vendredi 22 juin et dans la matinée du samedi 23 juin 1849. Ce même samedi, dans l'après-midi, Bernard en informa ses confrères de la Société de Biologie. Sa communication porte un titre assez vague et certainement trop général : "Action physiologique des venins". En voici le compte rendu, rédigé sans doute par Bernard lui-même :

"M. Cl. Bernard expose la suite de ses recherches sur l'action des venins et particulièrement sur celle du curare. Les expériences nombreuses qu'il a pratiquées lui ont permis de constater une propriété remarquable dans l'épithélium des membranes muqueuses, et qui consiste en ce que certaines substances solubles produites ou déposées à la surface de ces membranes n'y sont point absorbées, pourvu toutefois que ces tissus soient dans un état parfait d'intégrité, car la plus légère altération de ces membranes permet à l'absorption de s'établir. Ainsi s'explique naturellement l'innocuité des venins qui, portés directement dans la circulation, donnent lieu à des accidents mortels et qui

1. Voir Comptes rendus des séances et mémoires de la Société de Biologie, tome I (1849), Paris 1850. Pour la datation de ces Comptes rendus il faut savoir que les fascicules de chaque tome paraissaient dans le courant de chaque année, au fur et à mesure des séances, et que, à la fin de l'année, on les réunissait en un tome avec le frontispice portant la date de l'année suivante. - Pour le rôle historique de cette Société, cf. GLEY, "La Société de Biologie et l'évolution des sciences biologiques en France de 1849 à 1900" (1899).

dans le tube intestinal n'exercent aucune action. Une expérience frappante met le fait hors de doute. M. Cl. Bernard a pu empoisonner plusieurs animaux en les piquant avec un instrument imprégné du suc gastrique d'un chien qui avait ingéré du curare et qui n'éprouvait aucun accident.

M. Cl. Bernard a fait, en outre, des expériences comparatives sur la rapidité d'action des venins chez les différentes classes d'animaux. Il s'est assuré que le curare et le venin de la vipère déterminent plus ou moins rapidement la mort, suivant les animaux sur lesquels on agit ; tandis que les oiseaux sont presque instantanément tués, on voit les animaux à sang froid résister beaucoup plus longtemps. Il a expliqué de cette manière l'erreur dans laquelle Fontana est tombé, lorsque voyant certains animaux ne pas être immédiatement tués par le venin de la vipère, il en a conclu que le venin n'agissait pas sur eux¹."

Et c'est tout ! Pour celui qui connaît le contenu des cahiers bernardiens, ce texte est assez surprenant, surtout à cause de ce qui est passé sous silence. Certes, cette note témoigne d'une longue expérimentation préalable, mais il n'est pas moins vrai que Bernard y néglige ses découvertes les plus intéressantes, notamment en ce qui concerne la galvanisation des animaux curarisés. Il y a deux explications possibles : ou Bernard ne voulait pas divulguer encore l'essentiel de ses études sur le curare, ou cette communication se rapporte seulement aux expériences nouvelles, les résultats des expériences anciennes étant déjà connus de son auditoire. Dans la première phrase de la communication à la Société de Biologie, il est question de la "suite" des recherches bernardiennes, ce qui pourrait faire croire que Bernard avait publié auparavant quelque chose sur ce sujet. Or, il n'en est rien. C'est vraiment sa toute première publication aussi bien sur le curare que sur le venin de vipère. Cependant, Claude Bernard avait parlé du curare dans ses leçons au Collège de France, leçons qu'il avait données

1. BERNARD, "Action physiologiques des venins", C.R. Soc. Biol. t.1, 1849 (1850), p. 90.

en tant que suppléant de Magendie et dont aucune trace imprimée ne s'est conservée. A notre avis, la communication à la Société de Biologie n'est qu'un complément de ce cours de Bernard.

Le 14 octobre 1850, Théophile-Jules Pelouze et Claude Bernard présentèrent à l'Académie des Sciences un important mémoire sur les propriétés physiologiques du curare¹.

Quinze ans plus tard, voici en quels termes Claude Bernard s'en souviendra : "C'est en 1844 - écrit-il - que je fis mes premières recherches ; j'ai présenté à l'Académie des sciences des expériences sur le curare faites en commun avec M. Pelouze qui devait se charger de la partie chimique du travail ; mais d'autres préoccupations l'empêchèrent de donner suite à ce projet. Dans ce travail j'exposais les effets du curare sur les nerfs, résultats que je démontrais souvent dans les cours que je faisais alors dans cette chaire que j'occupais comme suppléant de Magendie²."

Ce mémoire est assez long et comporte la description des expériences et l'exposé de certaines hypothèses qui ont déjà fait l'objet de nos analyses. Nous nous contenterons d'un résumé de son contenu. Le mémoire s'ouvre sur un rappel des narrations de Humboldt et de Boussingault et Roulin. Bien que le curare soit connu depuis longtemps, on n'a pas - constatent les auteurs - "encore de notions précises sur la nature de la substance qui entre dans sa composition³". D'après Humboldt, le curare serait un extrait aqueux d'une liane appartenant à la famille des Strychnés ; d'après Boussingault et Roulin, il contiendrait une "substance analogue à un alcali végétal, la curarine". D'après Goudot,

1. BERNARD, "Recherches sur le curare" (1850). Le premier signataire de ce mémoire est Pelouze, ce qui s'explique déjà par le fait que, à l'époque, Bernard n'était pas membre de l'Académie des Sciences. Le manuscrit original et les épreuves corrigées de ce mémoire se trouvent aujourd'hui au Musée Claude Bernard à Saint-Julien. Le manuscrit original est entièrement de la main de Bernard, sans aucune intervention de Pelouze. - Cf. GODART, Les reliques de Claude Bernard (1939), p. 26.

2. Revue des cours scient. t. 2, 1865, p. 380.

3. BERNARD, "Recherches sur le curare" (1850), p. 533.

les Indiens de Messaya laissent tomber dans l'extrait d'une liane particulière quelques gouttes de venin recueilli de serpents. "Il importe de faire remarquer - écrivent Bernard et Pelouze - cette dernière circonstance, parce que les effets physiologiques du curare conduisent à regarder son mode d'action comme tout à fait analogue à celui des venins." Le curare se rapproche du venin de vipère par cette caractéristique que tous deux peuvent être ingérés impunément. Injecté directement dans les vaisseaux sanguins, le curare tue instantanément : l'animal est comme foudroyé. Si le poison est introduit sous la peau, son action funeste est retardée. A conditions égales, les Oiseaux meurent les premiers, puis les Mammifères, ensuite les Reptiles. Chez tous les animaux, la mort survient avec des symptômes semblables et "très singuliers". On observe une paralysie musculaire sans convulsions. Au bout de quelques instants, les animaux tombent ou se couchent, leur respiration s'arrête, leur sensibilité et leur vie disparaissent sans aucune manifestation de douleur. Les animaux tués rapidement par un autre moyen conservent encore un certain temps la faculté de réagir par des mouvements réflexes à l'influence des excitants (notamment au pincement et au courant galvanique). Or, chez l'animal tué par le curare, mort depuis une minute et encore chaud, les nerfs sont inertes comme s'il était mort et refroidi depuis longtemps. "En ouvrant immédiatement après la mort le corps des animaux ainsi empoisonnés, nous avons constamment remarqué des phénomènes qui indiquent un anéantissement complet de toutes les propriétés du système nerveux¹." Le sang des animaux tués par le curare est noir, se coagule difficilement et, souvent, ne peut plus devenir rutilant au contact de l'air. Tout cela rappelle "les phénomènes que Fontana a observés sur le sang et le système nerveux des animaux morts par le venin de la vipère²".

Pourquoi le curare peut-il être introduit impunément dans le tube digestif ? On pouvait penser - disent nos auteurs - que ce poison est

1. Ibid., p. 534.

2. Ibid., p. 535.

"digéré" par le suc gastrique, c'est-à-dire modifié de telle façon que ses propriétés délétères soient détruites. Mais si l'on place le curare dans du suc gastrique et si on le laisse ainsi pendant 24-48 heures au bain-marie entre 38° et 40°C, sa toxicité ne se trouve nullement altérée. Il en est de même in vivo, c'est-à-dire si l'on fait l'expérience sur un chien ayant une fistule à l'estomac. Les expériences avec la salive, la bile et le suc pancréatique fournirent toutes des résultats semblables, à savoir l'inaltérabilité du curare par les liquides digestifs¹.

Il est donc évident que l'explication de l'innocuité du curare ingéré doit être cherchée dans la démonstration d'"un défaut d'absorption de la substance vénéneuse à la surface de la membrane muqueuse gastro-intestinale". Par une série d'expériences osmométriques, les auteurs de ce mémoire démontrent que "la membrane muqueuse de l'estomac et de l'intestin ne se laisse pas traverser par le principe toxique du curare, bien qu'il soit soluble²". L'expérience capitale, nous l'avons déjà décrite : la membrane gastrique fraîche d'un chien ou d'un lapin est adaptée à un osmomètre contenant de l'eau sucrée et plongée dans une solution de curare ; la concentration du sucre attire l'eau de l'extérieur et le niveau monte dans le tube osmométrique mais il n'y a pas passage du curare³. D'autres expériences révèlent que les membranes muqueuses de la vessie, des fosses nasales et des yeux possèdent la même propriété à l'égard du curare. Une injection de ce poison dans la vessie d'un chien a pu être gardée 6-8 heures sans que l'animal en éprouvât le moindre accident. Toutefois, sous ce rapport, une membrane muqueuse offre une exception remarquable : c'est la membrane pulmonaire, qui se comporte envers le curare exactement comme le tissu cellulaire sous-cutané⁴. "Pour le moment - écrivent les auteurs

1. Ibid., p. 535-536.

2. Ibid., p. 536.

3. Ibid., p. 536.

4. Ibid., p. 536-537.

de ce mémoire - nous concluons donc : 1° Que le curare agit sur les animaux à la manière des venins ; 2° Que son innocuité, quand il est ingéré dans le canal intestinal, ne peut pas être expliquée par une altération ou une digestion que le principe toxique subirait, mais bien par une propriété spéciale de la membrane muqueuse gastro-intestinale, qui se refuse à son absorption¹."

Certes, ce mémoire est plus explicite que la communication de Claude Bernard à la Société de Biologie, mais il ne dévoile pas non plus toute l'étendue de ses recherches sur le curare. Tout d'abord, il n'est nulle part question d'un fait fondamental, découvert par Bernard en 1844, à savoir que le curare laisse intacte la contractilité des muscles². Plusieurs physiologistes et historiens des sciences citent, à tort, le mémoire de Pelouze et Claude Bernard comme le premier texte ayant apporté la preuve toxicologique de la non-identité des irritabilités nerveuse et musculaire³.

Pour tout dire, et c'est là le plus étonnant, Claude Bernard lui-même se réfère à ce mémoire en tant que publication à avoir définitivement tranché la question de l'indépendance de l'irritabilité musculaire⁴.

1. Ibid., p. 537. La tournure du début de cette citation n'est guère habituelle dans les écrits de Bernard. Elle dénote une certaine hésitation et probablement aussi la détermination de Bernard à reprendre rapidement la plume pour traiter de ce même sujet.

2. Cela fut bien remarqué par FOSTER, Claude Bernard (1899), p.141.

3. Les exemples sont trop nombreux pour être cités ici. Un seul suffira, car nous l'empruntons à un ouvrage récent et qui, à juste titre, fait autorité : OLMSTED-OLMSTED, Claude Bernard and the experimental method (1952), p. 75. - Un auteur se trompe à tel point qu'il situe entre 1842 et 1850 les expériences sur les grenouilles ayant un membre isolé et empoisonné par le curare séparément du reste de l'animal. Les expériences capitales auraient été publiées conjointement par Bernard et Pelouze dans leur mémoire de 1850, et "they thus showed that both nerve and muscle retained their original irritability after curarisation; hence the point of action lay in the junctional area between the two!" Voir THOMAS, Curare, its history and usage (1964), p. 64.

4. Voir par exemple BERNARD, C.R. Acad. Sci., t. 31, 1856, p.825 ; Leçons sur les effets ... (1857), p. 464-465.

La toute première publication de cette découverte est à la fois lapidaire et bien cachée. Elle se trouve dans la Notice imprimée que, à la veille du 4 novembre 1850, Claude Bernard envoie aux membres de l'Académie des Sciences pour appuyer, selon la coutume, sa candidature à une place vacante dans cette Compagnie. En décrivant le mémoire qu'il vient de présenter à l'Académie en collaboration avec Pelouze, Bernard s'en attribue la paternité et souligne - à juste titre - qu'il s'agit de ses propres découvertes physiologiques. Il résume ainsi les résultats des autopsies : "Quand on ouvre, immédiatement après la mort, le corps des animaux ainsi empoisonnés, on remarque constamment ces phénomènes qui indiquent un anéantissement complet de toutes les propriétés du système nerveux. L'excitabilité des nerfs et les propriétés de mouvements réflexes de la moelle épinière ont complètement disparu. Mais, chose singulière et très intéressante au point de vue physiologique, les muscles ont conservé leur excitabilité¹."

Sans doute est-ce une "chose singulière et très intéressante", mais comment se fait-il alors que cette constatation ne se trouve pas dans le mémoire original dont la Notice ne devrait donner qu'un résumé ? C'était le fruit de recherches personnelles et Claude Bernard avait peut-être le désir, très légitime, d'en informer le monde des savants par un texte portant sa seule signature.

Quoi qu'il en soit, deux mois à peine après la présentation du mémoire sur le curare à l'Académie des Sciences (Pelouze en était membre depuis 1837 ; Bernard ne le deviendra qu'en 1854, car la candidature de 1850 se solda par un échec), le héros de notre histoire lut devant la Société de Biologie une note sur le curare et la nicotine.

Voici la partie de cette note qui concerne le curare :

1. Notice sur les travaux d'anatomie et de physiologie de M. Claude Bernard, Paris, 1850, p. 31-32.

"Le curare éteint rapidement et complètement les propriétés sensitive et motrice du système nerveux. Quand on empoisonne une grenouille avec le curare, on trouve aussitôt après la mort, qui est très rapide (quatre à cinq minutes), que les mouvements réflexes sont entièrement abolis. Si alors on met à nu les nerfs qui vont aux membres inférieurs, on constate que leur excitation à l'aide du galvanisme ou du pincement ne détermine aucune convulsion dans les muscles. Si on agit sur les muscles eux-mêmes, on voit que leurs fibres ont cependant conservé parfaitement leur contractilité, de sorte que le curare ne paraît avoir porté son action paralysante que sur le système nerveux, en laissant intacte la contractilité musculaire¹."

Nous admirons la simplicité, la clarté et la précision de ce texte.

Recherches sur la nicotine

De la note présentée en décembre 1850 à la Société de Biologie, il ressort que Claude Bernard croyait avoir trouvé dans la nicotine une sorte de pendant du curare : ce que ce dernier paraît faire aux nerfs, la première le ferait aux muscles :

"La nicotine - écrit Bernard - déposée sur la langue des grenouilles produit rapidement la mort avec des convulsions violentes. Si aussitôt après la mort on applique le galvanisme aux muscles, on constate que ces organes ont cessé d'être contractiles sous cette influence si énergique. La nicotine agit donc spécialement sur le système musculaire²."

Toutefois, cette citation ne rend pas compte de l'état des connaissances bernardiennes sur l'intoxication nicotinique.

Chacun le sait, la nicotine est un alcaloïde du tabac. L'histoire européenne de cette plante commence avec le journal de bord de Christo-

1. BERNARD, "Action du curare et de la nicotine sur le système nerveux et sur le système musculaire" (1850), p. 195.

2. BERNARD, Op. cit., p. 195.

phe Colomb qui, en 1492, en reçut des indigènes de l'île San Salvador quelques feuilles séchées. Ce serait sortir de notre sujet que de suivre l'histoire de cette curieuse habitude qui consiste à brûler du tabac pour en aspirer la fumée¹.

L'histoire pharmacologique de la nicotine ne s'ouvre qu'avec les recherches de L.N. Vauquelin (1809) et avec l'isolement de l'alcaloïde pur par K.L. Reimann et W.H. Posselt (1828). Avant le début des investigations de Claude Bernard, on savait seulement que la nicotine était un poison extrêmement violent, qu'elle était néfaste indépendamment de la voie de son introduction dans l'organisme, qu'elle exerçait une influence sur le rythme cardiaque et que la mort se produisait avec des convulsions particulièrement fortes².

Les premières expériences de Claude Bernard sur l'empoisonnement nicotinique remontent à 1844 et 1845, mais il les publiera seulement en 1856, dans le cadre de son cours sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses.

Bernard constata que, si la dose de nicotine est relativement forte, les animaux tombent comme foudroyés, avec des convulsions excessivement violentes. Lorsque la dose de nicotine est relativement faible, des phénomènes singuliers - dit Bernard - se montrent du côté du poulmon et du coeur.

Voici le compte rendu complet d'une expérience très significative que Bernard fit, du 12 au 20 novembre 1845, dans le laboratoire de Magendie au Collège de France :

1. Voir SCHADEWALDT, "Kultur-und Medizingeschichtliches über den Tabak" (1967). Cette publication contient une excellente bibliographie.

2. Parmi les publications sur ce sujet antérieures à 1844, citons tout particulièrement HENRY et BOUTRON-CHARLARD, "Sur la nicotine, principe actif du tabac" (1836). - Reimann et Posselt étaient les premiers à constater que le quart d'une goutte de nicotine peut tuer un lapin et environ une goutte suffit pour abattre un chien.

Le 12 novembre. Sur une chienne à jeun, d'assez forte taille, adulte; on administre 3 gouttes de nicotine dans une plaie sous-cutanée à la face interne de la cuisse.

Avant l'administration de la nicotine :

pulsations	115	par minute.
respiration	28	

On administre la nicotine. Après 1 à 2 minutes, animal gêné, essoufflé, titubant, oreilles penchées en arrière. Alors

respiration	42	par minute.
pulsations	332	

Elles [les inspirations] sont toutes abdominales et diaphragmatiques.

Après 8 minutes, vomissement de mucosités blanchâtres. Après 19 minutes, on voit le globe de l'oeil comme renversé, mais en examinant de plus près on voit que c'est la 3^e paupière qui est entièrement tendue et recouvre les 2/3 inférieurs et internes de l'oeil de façon que l'animal n'y voit pas et marche en aveugle.

Après 25 minutes, l'animal va mieux. Quant aux phénomènes généraux :

pulsations	129	par minute.
respiration	36	

Après 1/2 heure, les symptômes produits par la nicotine sont à peu près passés sauf la respiration et la circulation qui sont encore un peu activées.

Le 19 novembre. Ce même animal se porte très bien et était très bien habitué au laboratoire. Sa plaie de la cuisse est un peu enflammée. Ce jour on donne à manger à l'animal à 11 h 1/2 (au dire de Julien¹) de la tripe. A 1 h 1/2, on fait la section des deux nerfs vagues.

Avant la section des vagues :

pulsations	120	par minute
respiration	26	

hémodynamomètre 75 à 85.

1. Garçon de laboratoire de Magendie.

A la section, les 2 nerfs sont d'une insensibilité complète. Ils sont coupés et l'animal n'en éprouve aucune souffrance (au contraire il remue la queue en signe de caresse). L'animal n'éprouve aucune suffocation et pas le plus petit trouble. Mais aussitôt après, la carotide perd de sa tension et de sa plénitude et de son volume.

pulsations	206 sans intermittence	} par minute
respiration	9 profondes	

hémodynamomètre fixé à 100, c'est-à-dire oscillations devenues excessivement courtes.

Alors on administre à l'animal 3 gouttes de nicotine dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'autre cuisse.

Après 2 minutes, l'animal éprouve quelques troubles, se tourmente et s'agite, mais la circulation et la respiration ne sentent plus aucune atteinte de cette substance nicotinique. Il n'y a pas non plus de vomissement.

Après 10 minutes :

pulsations	195 sans intermittence	} par minute
respiration	7 abdominales	

hémodynamomètre fixé entre 80 et 85.

Le sang qui était rutilant après la section des vagues dans la carotide paraît devenu plus foncé après l'administration de la nicotine.

Après 12 minutes, l'animal a la paupière nictitante qui obstrue la vue et fait marcher l'animal en aveugle. Il n'est du reste plus malade en quelque sorte de sa nicotine et a très bien supporté la section des vagues. Après la section des vagues la pupille est contractée, mais les yeux ne sont pas très déformés.

Conclusions de cette première partie de l'expérience :

1° Après la section des vagues la nicotine n'a plus eu d'action sur le coeur ni sur le poumon ; preuve que la substance agit par les nerfs.

2° La section des vagues a été complètement insensible bien que l'animal ait mangé avant. Cela tient peut-être à ce qu'il n'avait pas mangé depuis assez longtemps, car j'ai vu dernièrement que chez un chien ayant mangé de la tripe depuis 2 heures et 1/2 la digestion n'en était pas encore commencée (à revoir si mes prévisions sont justifiées par d'autres expériences).

3° Après la section des vagues il m'a semblé sentir une sorte de dédoublement dans les battements de l'artère. D'un autre côté, comme il m'a semblé qu'après la section des vagues les battements du coeur doubleraient juste, il sera bon d'observer par des expériences ultérieures si les battements du coeur sont exactement doublés et si cela tient à un dédoublement du battement qui résulterait de cette désamplitude subite qu'on sent dans l'artère. Lorsqu'on soutire une grande quantité de sang, je crois que les battements s'accélèrent. Y a-t-il une liaison entre ces phénomènes ?

Le 20 novembre, à 9 heures, 15 heures après la section ; animal triste, dans la cage est assis sur son cul. Apporté en haut et déplacé, et l'animal étant debout sur ses 4 pattes, les inspirations sont profondes, lentes, commencent par le ventre qui se comprime fortement de manière à former un creux de chaque côté dans les flancs. L'expiration est brusque et se fait en produisant un souffle déterminé par la sortie brusque de l'air par les voies respiratoires supérieures comme quand on fait soi-même une expiration brusque. Les inspirations sont de 7 par minute. On voit à l'oeil le coeur battre avec vitesse contre la paroi thoracique du côté gauche (j'ai vu cela quelquefois après une mort brusque par injection dans les veines) ; ce qui ne se voit pas à l'état ordinaire. Toujours l'animal étant sur 4 pattes. Au moment de l'inspiration toutes les forces musculaires inspiratoires sont en action et l'animal tire en arrière les commissures de la bouche comme dans l'anhélation. A l'auscultation on sent des râles humides, on entend l'air entrer, murmure peu appréciable, et à l'expiration brusque on entend l'air sortir, aussi quelquefois avec souffle de poumon. Il n'y a du reste chez l'animal extérieurement aucun signe de suffocation et rien qui indique la présence d'un corps étranger dans les bronches. Les pupilles sont contractées, la paupière clignotante un peu tirée en dehors, comme il arrive dans ces cas, et l'ouverture palpébrale un peu diminuée et en amande au lieu d'être arrondie comme elle l'était avant.

Alors l'animal est mis sur la table pour examiner son artère à

l'hémodynamomètre, mais en voulant introduire le tube l'artère se casse et le sang sort avec abondance et avec un jet plus faible qu'à l'état normal. Le sang n'est pas rutilant et très imparfaitement hématosé. L'animal meurt bientôt d'hémorragie en présentant les phénomènes suivants, qui sont très curieux : 1° la mort est plus prompte que dans les cas ordinaires par le même moyen ; 2° les battements du coeur très rapides cessent tout à coup avec la vie et après la mort il n'y a plus aucun battement ni contraction des ventricules ni des oreillettes bien que les cavités droites soient distendues par une grande quantité de sang (en les piquant avec la pointe d'un bistouri il y a à peine quelques frémissements musculaires) ; 3° en mourant l'animal fait quelques efforts inspiratoires et les derniers qu'il fait sont accompagnés d'un aplatissement énorme du ventre et de la poitrine qui est comprimée latéralement par la pression de l'air au point que les côtes font presque une courbe en dedans la poitrine au lieu de former des arcs dont la courbe est en dehors. L'animal meurt et cet affaissement ne disparaît qu'en partie. Alors, en ouvrant le ventre, le diaphragme est fortement voûté. En le piquant, il s'abaisse et l'air entre, et le thorax se dilate et n'est plus entraîné par l'affaissement du poulmon.

Autopsie. Les poumons sont engoués de sang noir qui y forme des épanchements en marbrures (le gauche surtout). Cependant nulle part le tissu du poulmon ne va au fond de l'eau. Il n'y a pas de mucosités dans les grosses bronches, mais dans les petites bronches il en sort une grande quantité de mucosités spumeuses, rougeâtres, quand on les comprime. Le tissu du poulmon est crépitant encore dans presque tous ses points. - Le coeur semble très gros et rempli de sang. Ses cavités ont l'air d'être plus dilatées qu'à l'ordinaire ; il y a un peu de sérosité dans le péricarde. Il a cessé de battre aussitôt après la mort. - Il y a de l'emphyseme dans le médiastin postérieur et il semble y avoir de l'ecchymose dans les ganglions bronchiques et sur des ganglions situés sur l'aorte pectorale (ces altérations sont-elles accidentelles ou tiennent-elles

à l'action de la nicotine, de même que la couleur très noire survenue aux dents de l'animal ?\'. - L'estomac contient des aliments (tripe en grande partie digérée), réaction faiblement acide, mais exhalant une odeur putridissante (fromage de brie, pourri butyrique, etc.) insupportable, semblable à celle que j'ai vue quelquefois se développer dans des digestions artificielles. La partie supérieure de l'intestin grêle offre des chylifères injectés de chyle blanc. Il y a un peu d'oedème dans le tissu cellulaire du bas ventre. Rien dans la vessie. Beaucoup de bile dans la vésicule. Foie très friable et se laissant pénétrer par les doigts. L'oesophage contenait des aliments (tripe) non digérés.

Résumé. Conclusions de la 2^e partie : 1° Les poumons sont engoués quoiqu'il n'y ait pas eu extérieurement de symptômes de suffocation. Il y avait de l'écume dans les petites bronches.

2° Les pneumogastriques ont été tout à fait insensibles ; cependant la digestion a en partie continué, puisqu'il y avait des chylifères pleins.

3° Cet aplatissement du thorax par la mort et l'hémorragie est un phénomène excessivement curieux ; il est sans doute produit par la pression de l'air extérieur qui n'est plus contrebalancée par une pression intérieure. En un mot, la cavité de la poitrine tend à s'effacer.

4° Le coeur a cessé de battre aussitôt après la mort¹."

Claude Bernard répéta cette expérience en modifiant certaines conditions. Il arriva à la même conclusion : "Après la section des vagues, la nicotine, substance qui agit sur le coeur et le poumon, n'a plus d'effet sur ces organes²."

Encore une fois, Bernard orienta d'emblée ses recherches expérimentales dans une direction inattendue et que l'avenir révélera comme particulièrement féconde. Il possédait le don extraordinaire de saisir l'essentiel et de sentir confusément, avant que cela puisse être prouvé

1. Ms. 7b., p. 156-163. Une présentation abrégée et quelque peu déformée se trouve dans les Leçons sur les effets ... (1857), p. 401-404.

2. Ms. 7b., p. 165-166.

raisonnablement, où se trouve, pour ainsi dire, le vrai noeud d'une question physiologique.

En 1848 et 1849, Claude Bernard étudia l'influence de la nicotine sur la digestion et sur les mouvements péristaltiques¹. Il n'aboutit à aucun résultat concluant.

Le physiologiste italien Luigi Vella (1825-1886) venait de découvrir que l'administration de la nicotine provoque le rétrécissement des artères et des capillaires avec une déplétion rapide du système artériel². En plaçant sous le microscope la membrane interdigitale d'une grenouille vivante, on peut bien observer l'arrivée du sang par les petites artères ; or, en empoisonnant cette grenouille avec de la nicotine, on voit que ces vaisseaux se rétrécissent de façon à se vider presque complètement.

Vella avait fait ces expériences au laboratoire physiologique de l'Université de Turin. Néanmoins, ses recherches se rattachent directement à celles de Claude Bernard. De 1849 à 1851, Vella avait suivi les cours du physiologiste français et travaillé à ses côtés dans le laboratoire de la rue Suger à Paris. Claude Bernard note dans un de ses cahiers que, le 19 décembre 1850, il mit à découvert les racines rachidiennes de la région lombaire d'un chien pour montrer à Jan Czermak (envoyé chez Bernard par Purkynje), Alfons Corti et Luigi Vella les phénomènes dus à la sensibilité récurrente³. Donc, Vella se trouvait à Paris juste au moment où Claude Bernard publiait ses premières communications sur le curare et étudiait l'influence de la nicotine sur les muscles et sur les nerfs pneumogastriques. Sans doute, Vella obtint-il des informations directement de Bernard.

Plein d'admiration pour son maître, Vella ne tarda pas à le mettre au courant de ses observations sur la vasoconstriction artérielle obtenue

1. Voir par exemple Ms. 7c, p. 267.

2. Bernard décrit l'expérience fondamentale de Vella dans ses Leçons sur les effets... (1857), p. 399. - Voir aussi BENEDICENTI, Malati, medici e farmacisti (1951), t. II, p. 1353, où se trouve une note sur Vella et un résumé des recherches bernardiennes sur la nicotine.

3. Ms. 7f, p. 67.

par la nicotine. En 1852, Bernard était en plein dans son travail sur le rôle du grand sympathique dans les phénomènes de la calorification et de la circulation locale. En novembre de cette année, il avait informé la Société de Biologie que l'excitation galvanique du sympathique provoque une vasoconstriction artérielle. Cela ressemblait tellement aux effets obtenus par Vella lors de l'empoisonnement nicotinique que Bernard se mit à étudier comparativement les deux groupes de phénomènes. En février 1853, il constata que la nicotine agit sur l'oeil (aussi bien sur l'état du globe que sur la pupille) exactement de la même manière que l'excitation galvanique de la portion céphalique du grand sympathique¹.

Dès février 1853, Bernard est convaincu que "la nicotine agit sur le grand sympathique"². Dans ses leçons de 1856, il évoquera la similitude des effets produits sur la circulation par la galvanisation du sympathique et par l'intoxication nicotinique, ce qui le "porte à penser que cette substance agit sur le système vasculaire par l'intermédiaire du grand sympathique"³. Orienté dans cette direction, Claude Bernard constatera l'influence de la nicotine et du tabac sur la sécrétion gastrique⁴, sur la tension artérielle et, par l'intermédiaire de

1. Ms. 11, p. 29. Voir BERNARD, Cahier de notes (1965), p. 48 et 222. Les expériences sur les relations entre l'administration de la nicotine et l'état de l'oeil (rétraction violente du globe oculaire, etc.) sont rappelées dans BERNARD, Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux (1858), t. II, p. 220. Pour une appréciation de la contribution de Vella, voir BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 406.- Nous savons aujourd'hui que la nicotine excite d'abord, puis paralyse, les ganglions sympathiques et parasympathiques. Son action sur la pupille se traduit d'abord par une myosis et finalement par une mydriase. Bernard a remarqué seulement la première phase.

2. Ms. 11, p. 29.

3. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 399-400.

4. Ibid., p. 398. Fumer après les repas, écrit Bernard, pourrait faciliter la digestion. Mais la toxicité de la nicotine le "conduit à demander si l'usage du tabac n'est pas sans danger". Binet a remarqué qu'un grand nombre de silhouettes humaines ou animales que Bernard dessinait si volontiers dans ses carnets, tiennent, qui dans sa bouche, qui dans son bec, un cigare ou une pipe allumée.

cette dernière, sur la diurèse¹.

A une date que nous n'avons pas pu préciser mais qui est certainement antérieure à 1855, Claude Bernard révisa son opinion sur le mécanisme des convulsions nicotiniques. Quand on administre une très forte dose de nicotine à une grenouille - écrit Bernard - "chaque muscle devient le siège d'une convulsion telle qu'il peut rester dans un état tétanique permanent. Lorsque après avoir écorché la grenouille sur laquelle on opère, on veut ensuite agir sur les muscles, il est impossible de les faire contracter. On pourrait être tenté de dire que la contractilité est perdue². Mais les choses ne se passent plus ici comme avec le sulfocyanure de potassium : ce dernier poison laisse les muscles dans le relâchement et leur fait perdre la propriété contractile ; la nicotine, au contraire, semble les amener à l'état de contraction le plus prononcé dont ils soient susceptibles ; ils sont durs, et, s'ils ne se raccourcissent pas sous l'influence du galvanisme, c'est qu'ils ne sauraient le faire davantage³".

Donc , la nicotine ne ferait pas perdre aux muscles leur irritabilité mais attaquerait les nerfs en les surexcitant. Dans cette nouvelle conception, la nicotine serait une sorte de pendant de la strychnine (et non pas du curare, comme Bernard le pensait en 1850) : "Il semble - déclare Bernard en 1856 - que la nicotine agisse sur le système nerveux organique de la même façon que la strychnine agit sur le système nerveux animal⁴."

Les expériences sur les effets de la nicotine offrirent à Bernard un exemple bien propre à montrer, d'une part, combien les manifestations d'une intoxication peuvent varier en fonction de la dose et, d'autre part, "combien est grande l'influence que peuvent exercer sur les résultats les circonstances en apparence insignifiantes de l'expérimentation",

1. Ibid., p. 408-409.

2. C'est précisément ce que Bernard avait lui-même affirmé dans sa note présentée à la Société de Biologie en 1850.

3. BERNARD, Op. cit., p. 400-401.

4. Ibid., p. 405.

en l'occurrence la pureté du poison¹.

Claude Bernard était dans le vrai avec son idée de l'action nicotinique sur les éléments du système nerveux végétatif. Cependant, il aurait aimé pouvoir localiser cette action avec une plus grande précision. En 1865, c'est avec une lucidité impitoyable qu'il constatera : "L'empoisonnement par la nicotine a donné lieu aussi à quelques remarques intéressantes, mais qui paraissent moins solidement établies, et d'ailleurs on n'a encore observé dans ce cas aucune altération spéciale des tissus²." Il faudra attendre longtemps encore après la mort de Bernard pour voir un savant, J.N. Langley, réaliser par l'intoxication nicotinique une série d'expériences correspondant exactement aux préceptes bernardiens d'utiliser les poisons comme moyens de "vivisection chimique".

Découverte de la glycosurie curarique

(1851)

Pour mieux comprendre l'enchaînement logique des recherches bernardiennes sur le curare, il nous faut faire un retour en arrière. Le 3 février 1849, Claude Bernard avait parlé, devant la Société de Biologie, de "l'influence de la section des nerfs pneumogastriques sur les contractions du cœur³". Trois semaines plus tard, il avait complété sa communication par une note "sur l'indépendance de l'élément moteur et de l'élément sensitif dans les phénomènes nerveux⁴". Dans sa concep-

1. Ibid., p. 398 et 412. Il est parfaitement exact que les effets pharmacodynamiques de la nicotine diffèrent suivant les doses.

2. Voir Revue des cours scient., n° du 14 janvier 1865. Entre-temps, les recherches sur la nicotine étaient reprises par Vulpian. Ce dernier cite avec admiration les travaux de Bernard sur ce sujet. Voir VULPIAN, "Notes sur les effets de la nicotine..." (1859), p. 150-151.

3. BERNARD, "Influence de la section des nerfs pneumogastriques..." (1849).

4. BERNARD, "Sur l'indépendance de l'élément moteur..." (1849).

tion de la structure et du fonctionnement du système nerveux, Bernard insistait de plus en plus sur l'importance de deux coupures à la fois anatomiques et physiologiques : l'une séparant le système de la "vie animale" de celui de la "vie organique" (ou "végétative"), l'autre distinguant la partie sensitive de la partie motrice.

Depuis le début de la carrière scientifique de Claude Bernard, l'étude des fonctions du vague et du grand sympathique avait été une de ses préoccupations favorites. En 1845, les frères Weber avaient découvert que l'excitation galvanique des nerfs pneumogastriques provoque l'arrêt du coeur en diastole. Ils avaient publié leurs considérations sur ce sujet en 1846, pratiquement au moment même où Bernard, sans connaître leurs recherches, faisait la même observation sur un chien opéré dans son laboratoire.

"Une expérience - dira-t-il en 1856 - déjà ancienne et faite par beaucoup d'expérimentateurs et par moi-même sur le chien en 1846, avait démontré la possibilité d'arrêter les mouvements du coeur en agissant directement sur le système nerveux, en galvanisant le pneumogastrique¹."

L'expérience en question avait été publiée en 1848, dans une thèse de Lefebvre, élève de Bernard. En janvier 1849, Claude Bernard avait repris l'étude expérimentale de l'action cardio-inhibitrice du vague, sans arriver à des résultats particulièrement intéressants. En février de cette même année, Bernard avait découvert que la lésion des pédoncules cérébelleux provoque, chez le lapin, l'apparition de sucre dans les urines. En avril 1849, il avait mis au point sa célèbre "piqûre diabétique" : en piquant des chiens à travers le crâne et en pénétrant dans le 4^e ventricule, on obtient une hyperglycémie suivie de glycosurie². A cette époque, Claude Bernard attribuait encore au nerf pneumogastrique une influence directe sur le foie et un rôle capital dans

1. BERNARD, Leçons sur les effets... (1857), p. 348.

2. A propos des vicissitudes de cette belle et importante découverte, voir GRMEK, "Examen critique de la genèse d'une grande découverte..." (1966).

la régulation de la glycogénèse et de la sécrétion du sucre.

En méditant sur ses expériences des années 1844-1847, Claude Bernard ne pouvait s'empêcher de revenir à ses premières impressions, à savoir que le curare entrave l'activité des nerfs de la "vie animale" mais n'agit qu'indirectement sur ceux de la "vie organique". Les réactions de la pupille et des intestins, la modification du rythme cardiaque, tout cela ne pourrait-on l'expliquer - argumentait Bernard avec lui-même - comme des phénomènes provoqués par ricochet et sans que le système neurovégétatif soit touché par le curare ? Par exemple - pensait-il -, le blocage du contrôle volontaire pourrait bien suffire pour qu'une partie des manifestations végétatives soient, à leur tour, "débloquées" et modifiées.

Peu à peu, faisait son chemin l'idée qu'il faudrait voir, par des expériences précises et variées, ce que donneraient la section et l'excitation des vagues ou des sympathiques chez des animaux curarisés.

Le 29 octobre 1851, c'est-à-dire immédiatement après avoir publié ses observations sur le rôle du sympathique dans la nutrition et dans la circulation locales (observations qui aboutiront à la découverte des nerfs vaso-moteurs), Claude Bernard réalisa l'expérience suivante :

"Sur un gros chien bien portant, au commencement de la digestion et ayant servi quelques jours auparavant à une fistule du pancréas, on introduit sous la peau du dos du curare en dissolution. Après 10 à 12 minutes environ, les effets du curare se manifestent et la respiration s'arrête. Alors on place l'animal sur la table et on l'insuffle avec un soufflet dans la trachée pendant environ 2 heures 1/2 en cessant seulement par quelques intervalles. Voici ce qu'on observe pendant ce temps. Le sang est très bien poussé par les artères et le coeur et le pouls vont bien. Quand on n'insuffle pas, le sang est complètement noir. Aussitôt que l'insufflation recommence, le sang redevient rutilant. Pendant ce temps, les pupilles vont toujours et oscillent en se dilatant et en se contractant quand on fait arriver la lumière ; il y a cependant

en général une dilatation pupillaire et il n'y a pas de paralysie de l'iris, au contraire. Il y a sécrétion abondante de larmes et de salive, et dans la plaie de la fistule aussi de sérosité. Après 2 heures environ d'insufflation, le coeur bat toujours. Alors on découvre le pneumogastrique droit et on le coupe dans la région moyenne du cou. On voit alors qu'après cette section la pupille correspondante devient plus étroite mais reste mobile, mais quand on tire avec des pinces le bout supérieur, la pupille se dilate largement, tandis que le tiraillement du bout inférieur ne produit rien. En ce même temps à peu près, et quand on n'insufflait pas momentanément, il s'est manifesté des mouvements dans les membres comme convulsifs, quelques mouvements de déglutition et des mouvements dans la queue, puis l'émission de l'urine et des excréments, puis enfin à d'autres reprises comme des tentatives de mouvements respiratoires. L'enduit qui s'était formé à la cornée s'effaçait et les pulsations semblaient devenir plus fortes. Tous ces résultats ont été observés à diverses reprises.

Alors on découvre le sciatique droit et on le galvanise dans le bout périphérique ; il y a des contractions légères dans les jambes. Les muscles sont très irritables au galvanisme et aussi au bistouri. En galvanisant le bout central, on produit des mouvements généraux dans les autres parties du corps. Est-ce coïncidence ou bien est-ce dû à l'excitation du bout central ?

On avait examiné l'urine à diverses reprises et elle ne contenait pas de sucre, mais environ 2 heures 1/2 après, et 1/2 heure après la section du vague, elle en contient énormément. Cette apparition brusque du sucre dans l'urine a-t-elle été plus spécialement provoquée par la section du vague ? Ce sera à voir. Il a paru que c'était seulement après la section de ce vague que les mouvements sur les membres se sont montrés. (Si la moelle avait été coupée, que ce serait-il passé ?) Enfin, pendant que tout cela se passait, on avait cessé d'insuffler l'animal, et il est mort peu après la section du sciatique environ 2 1/2 à 3 heures après le cessement de l'insufflation. (Il faut noter que pendant tout le temps

de l'insufflation jamais la sensibilité n'est revenue, pas même à la cornée).

Cette expérience prouve : 1° Que le curare éteint le système nerveux de la vie animale, mais pas celui de la vie organique. (Mais cependant pourquoi disparaissent les mouvements respiratoires ?)

2° Que le sucre apparaît quand le système de la vie animale est aboli et que celui de la vie organique continue. On ne pouvait pas considérer cet animal comme asphyxié, car on a pratiqué l'insufflation et le sang était vermeil.

3° La section des pneumogastriques est-elle nécessaire pour produire ce phénomène du sucre ?

4° Ce phénomène d'augmentation énorme des sécrétions salivaires et lacrymales prouve que le sympathique agissait sur les glandes ; les muscles semblaient aussi plus irritables à la section qu'à l'ordinaire, de sorte que le grand sympathique donnerait à tous les tissus leurs propriétés spéciales et celui de la vie organique ne ferait que relier ces actions ensemble en vue d'un but. (Entretenir la respiration tout simplement chez un animal tué par bulbe et auquel les pneumogastriques seront coupés ou laissés intacts, qu'arrivera-t-il ?)

5° Le curare n'agit pas sur la muqueuse où est le sympathique ; il sévira donc sur les nerfs cérébro-spinaux.

Les muscles étaient plus irritables par scalpel pendant l'action du curare. A l'autopsie, il m'a semblé que les ganglions solaires étaient plus rouges qu'à l'ordinaire¹."

Cet extrait du journal de laboratoire nous renseigne sur la façon dont fut découverte la glycosurie curarique. Quelques expériences supplémentaires sur des chiens et sur des lapins suffirent à Bernard pour établir que le curare est bien le seul responsable de l'apparition du sucre dans les urines². Bernard fit ces expériences à titre de contre-épreuve. Sans doute s'attendait-il à un résultat différent. C'est son

1. Ms. 8j, p. 59-61.

2. En novembre 1851, Bernard s'assura que les effets sont les mêmes quand on sectionne les nerfs pneumogastriques avant ou après l'intoxication, quand la lésion est unilatérale ou bilatérale et quand le filet

idée préconçue sur le rôle des nerfs pneumogastriques dans la glyco-génèse qui lui faisait chercher les symptômes du diabète chez le chien de l'expérience du 29 octobre¹. Mais il s'inclina immédiatement devant l'issue de la contre-épreuve. D'ailleurs, voici en quels termes Claude Bernard rapportera son expérience princeps dans un cours du 27 février 1855, destiné à la publication :

"Permettez-moi de vous raconter d'abord à ce sujet une observation que j'extrai de mon journal d'expériences. Sur un gros chien, au commencement de la digestion, nous avons introduit sous la peau du dos une certaine quantité de curare en dissolution. Au bout de dix à douze minutes, les effets de la substance s'étaient manifestés et la respiration était arrêtée ; dès lors on pratiqua l'insufflation artificielle avec précaution, pendant deux heures et demie, en cessant seulement pendant une demi-minute de temps en temps ; pendant tout ce temps la circulation continuait parfaitement bien, le sang était noir dans les veines, vermeil dans les artères, mais il devenait noir partout, dès que l'on cessait l'insufflation.

Pendant tout ce temps il y avait abondante sécrétion des larmes et de la salive. Une plaie qui, depuis quelques jours, avait été faite pour recueillir du suc pancréatique, et qui commençait à se cicatriser, laissait échapper une abondante sérosité. On examina l'urine à différentes reprises sans y trouver du sucre ; ce ne fut que deux heures et demie après que l'on y constata sa présence en grande quantité.

La proportion de l'urine était augmentée, et il s'en écoula à plusieurs reprises. La contractilité musculaire était très exagérée et, quand on touchait un muscle avec la pointe d'un bistouri, on y déterminait des contractions violentes²."

Suite de la note 2 de la p. 406.
sympathique est ménagé ou non. Voir GRMEK, Poisons de flèches, p. LXI-LXII.- Après, il constata la présence de sucre dans les urines d'un animal curarisé, sans aucune lésion expérimentale des nerfs et maintenu vivant par la respiration artificielle.

1. Voir GRMEK, "La glycogénèse et le diabète dans l'oeuvre de Claude Bernard" (1968), en particulier p. 209 et 213-214.

2. BERNARD, Leçons de physiologie expérimentale (1855), vol. I, p. 349-350.

Pour des raisons pédagogiques évidentes, la section du nerf pneumogastrique est purement et simplement oubliée, escamotée. Toute fois, si cette section n'est nullement nécessaire pour que la glycosurie curarique se produise, elle était historiquement indispensable pour que la présence du sucre fut décelée.

Les deux premières conclusions que Claude Bernard tira de son expérience du 29 novembre 1851 sont à la fois ingénieuses, attrayantes et trompeuses. Bien entendu, elles ne peuvent pas être simplement déduites de l'expérience décrite mais résultent de plusieurs suppositions étrangères à l'expérimentation sur le curare. Au cours des années 1850 et 1851, Claude Bernard avait étudié les effets de l'éthérisation et de l'asphyxie sur la glycogénèse et la sécrétion du sucre¹. Par ailleurs, ses recherches sur la strychnine et sur la nicotine, aussi bien que ses études sur les effets de la section du grand sympathique, l'avaient rendu très attentif à la distinction entre le système nerveux dit "animal" et celui dit "organique".

C'est de toutes ces expériences apparemment disparates et de toutes ces réflexions diverses qu'émergea la notion de deux systèmes nerveux presque indépendants et se disputant en quelque sorte l'énergie vitale. Quoi de plus désirable alors que la découverte d'un moyen d'analyse physiologique susceptible de mettre hors jeu un seul de ces deux systèmes et d'opérer ainsi une véritable "dissection physiologique"?

Cette idée de Claude Bernard, nous la trouvons clairement exprimée dans les conclusions du compte rendu de l'expérience du 29 octobre 1851, puis développée, non sans une certaine emphase, dans une leçon

1. C'est à dessein que nous évitons ici l'usage anachronique du mot métabolisme et que nous nous exprimons dans un langage scientifique propre à l'époque de Bernard. Le terme de sécrétion n'a plus exactement le même sens qu'au milieu du siècle dernier. La glycogénèse de Bernard, c'est-à-dire la formation du sucre à partir de substances organiques diverses, correspond à la glyconéogénie de la terminologie actuelle et non pas à la glycogénèse dans l'acception d'aujourd'hui.

du 27 février 1855 qui fut publiée dans le courant de cette même année :

"Nous revenons - dit Bernard - aux procédés qui peuvent rendre un animal diabétique. Car ce n'est pas seulement en piquant la moelle allongée que nous pouvons produire ce phénomène : nous avons été conduit dans nos recherches à constater qu'on peut mettre un animal dans cet état toutes les fois que ses fonctions de la vie de relation sont supprimées, en même temps que les fonctions purement nutritives restent intactes ; il semble que celles-ci s'exagèrent alors d'autant plus que les premières ont conservé moins d'action. Ainsi, quand sur un animal on vient à éteindre les mouvements volontaires et la sensibilité, on voit tous les organes internes, le foie, les intestins, les glandes, en un mot, tous les viscères qui ne sont pas soumis à l'influence de la volonté, présenter une activité plus grande que dans l'état normal. L'énergie vitale qui a cessé pour toutes les actions de la vie animale semble se concentrer sur les actes purement organiques. Nous avons trouvé depuis quelques années qu'il existe une substance extrêmement précieuse pour démontrer ainsi cette indépendance de la vie animale et de la vie organique ; cette substance est le curare dont les sauvages des bords de l'Amazone se servent pour empoisonner leurs flèches, et qui jouit de la propriété d'anéantir complètement le système nerveux et cérébro-spinal¹."

Retenons cette expression : "une substance extrêmement précieuse" ! En effet, que pouvait-on rêver de mieux pour un physiologiste que la découverte d'une substance à même de séparer la vie animale de la vie organique? Après avoir trouvé que le curare permet d'abolir l'excitabilité nerveuse sans toucher à l'irritabilité musculaire, Bernard se croyait autorisé à faire un nouveau pas en avant, dans la direction

1. BERNARD, Leçons de physiologie expérimentale (1855), vol. I, p. 348-349. Bien que datée expressément de 1855, cette déclaration doit être - comme nous le montrerons - antérieure à décembre 1854.

indiquée par cette première découverte. Ce fut un faux pas. L'hypothèse nouvelle de Bernard était, d'une part, incorrecte et, d'autre part, inféconde. Elle constitua l'écran qui, assez longtemps, empêcha Bernard de percevoir un autre pouvoir séparateur du curare, substance qui abolit la motricité sans atteindre la sensibilité.

Nous avons déjà mentionné que Bernard tenait pour essentielle "l'indépendance de l'élément moteur et de l'élément sensitif dans les phénomènes nerveux". Pour lui, c'était un thème d'inspiration magendienne, renforcé par la lecture du Manuel de Müller et par des observations originales. Toutefois, dans la communication consacrée à ce sujet et présentée à la Société de Biologie en février 1849, ainsi que dans toutes les autres publications de Bernard antérieures à 1856, il n'est jamais question du curare comme moyen de séparation expérimentale de ces deux éléments du système nerveux.

Sur la voie des "intoxications partielles"

Lorsque, en janvier 1853, Claude Bernard reprit ses investigations sur le curare, il se posa le problème de la localisation exacte de l'action curarique. Certes, les expériences de 1844 semblaient indiquer déjà que la lésion siège au niveau de l'extrémité périphérique des nerfs moteurs. Pour un lecteur actuel de ces anciens comptes rendus, lecteur qui connaît d'avance la bonne réponse, une telle conclusion semble s'imposer. Cependant, ce n'était point le cas pour un chercheur d'autrefois. Il faut reconnaître que la bonne réponse n'était pas la seule explication possible des phénomènes observés par Bernard.

En bref, Bernard devait faire un choix entre deux affirmations contraires que, dans une note de son Cahier rouge, il avait exprimées de manière suivante : " [1°] Le curare agit localement sur les nerfs. [2°] Il agit sur les centres nerveux, et quand un nerf a été séparé des centres, il

n'agit pas sur lui¹."

Se trouvant devant cette alternative, Claude Bernard imagine quatre séries d'expériences : l'excitation galvanique des centres végétatifs chez des animaux curarisés ; l'intoxication par le curare d'animaux ayant certains nerfs séparés de la moelle épinière ; la curarisation d'animaux ayant la moelle épinière coupée ou lésée en endroits divers ; et, enfin, l'intoxication par le curare d'animaux ayant un vaisseau sanguin lié. En projetant et en réalisant ces expériences, Bernard savait tirer avantage de ce qu'il avait appris lors des discussions sur le siège des intoxications strychnique et nicotinique.

La première grande surprise, ce fut la preuve expérimentale de la curarisation du sympathique et du nerf vague. Voici un extrait du journal de laboratoire où Bernard ne dissimule pas son étonnement :

"Sur un lapin on introduit un morceau de curare par la peau et au bout de 10 minutes l'animal paraît mort et est bien insensible partout. Alors je découvre la moelle à la région cilio-spinale et je galvanise. Il y a dilatation de la pupille très évidente. Aussitôt le plexus brachial est galvanisé et il y a de légers mouvements dans l'extrémité de la patte. En agissant sur les muscles, il y a action plus intense que par le nerf (ce qui est l'inverse pour l'état normal). Donc, encore ici le nerf sympathique s'est éteint avec le nerf de mouvement.

En galvanisant le vague, on n'a plus arrêté le coeur. C'est singulier ; j'avais déjà vu la même chose pour les grenouilles empoisonnées par curare. Cette action sur le coeur dépendrait-elle d'une action directe sensible ? Quand on pince une racine postérieure comment cette action se transmet-elle au coeur par le sympathique ?

Il a semblé que chez ce lapin les muscles sont restés plus longtemps irritables ; ils l'étaient encore 1/2h après la mort très bien. Il n'y avait pas ou à peine de mouvements et cependant le coeur allait

1. Ms.11, p. 26. Voir BERNARD, Cahier de notes 1850-1860 (présenté par Grmek, 1965), p. 46. Cette note n'est pas datée, mais d'après sa position dans le Cahier elle a été rédigée soit en 1852, soit au début de 1853.

très bien. Les mouvements du coeur ne seraient donc pas les mêmes que les mouvements péristaltiques intestinaux et que ceux de la pupille, car ceux-ci étant éteints par action du curare sur les nerfs le coeur allait toujours. J'ai même vu le coeur des grenouilles battre pendant des heures dans une dissolution de curare¹."

Bien que déjà faite en février 1853 et précédée par de semblables constatations sur des grenouilles, cette expérience ne retint pas immédiatement toute l'attention qu'elle méritait. Bernard préféra ne pas la prendre en considération dans ses leçons et ses publications antérieures à 1856. Nous avons vu qu'en 1855 il professait encore l'idée que le curare préserve le système végétatif. C'est seulement dans ses leçons des 4 et 11 juin 1856 que Bernard rendit publique sa découverte sur la curarisation du nerf pneumogastrique. La galvanisation de ce nerf - expliqua-t-il alors à ses auditeurs - arrête les mouvements du coeur ; or, chez un animal curarisé, cet arrêt ne se produit plus².

Chez trois chiens curarisés et maintenus en vie par insufflation intratrachéale, Claude Bernard étudia, d'une part, les conditions de la parution du sucre dans les urines et, d'autre part, les variations de température dans les divers vaisseaux sanguins³. Il ne hasarda aucune explication du mécanisme du "diabète artificiel par le curare", mais remarqua que la glycosurie est due à l'hyperglycémie et que, par conséquent, le curare doit affecter soit le foie, soit - ce qui lui paraissait plus probable - les nerfs agissant sur la fonction sécrétoire du foie. Cet effet du curare est très tardif et les animaux intoxiqués et non insufflés meurent généralement sans le manifester. La température mesurée directement dans plusieurs vaisseaux des animaux curarisés n'a pas montré de variations significatives.

1. Ms. 7j, p. 179-180.

2. BERNARD, *Leçons sur les effets ...* (1857), p. 372-373.

3. Voir Ms. 3c, p. 105-107 et 137 (fin février et début mars 1853). Ces expériences sur le "diabète curarique" seront reprises et confirmées par Vinogradov (1862) et par Eckhard (1872).

Plusieurs expériences, exécutées en mars 1853 sur des grenouilles ayant des nerfs moteurs ou sensitifs séparés de la moelle épinière, ou la moelle elle-même sectionnée ou lacérée, donnèrent des résultats nettement en faveur de l'hypothèse selon laquelle le curare agit localement sur les nerfs. Son action ne dépendait ni de la connexion entre les nerfs et leurs centres, ni de l'intégrité de ces centres. Des dizaines de pauvres grenouilles, mutilées de différentes manières présentèrent tous les symptômes ordinaires de l'empoisonnement par le curare. Bernard eut l'impression que, chez les grenouilles tuées par le curare, l'irritabilité musculaire était augmentée et plus persistante par rapport à celle des grenouilles tuées par un autre moyen¹.

En 1856, dans sa communication à l'Académie des Sciences, Bernard fera allusion à ces expériences, en leur attribuant une date fausse, c'est-à-dire 1852 au lieu de 1853.

Voici comment Bernard expliquera lui-même la démarche intellectuelle qui l'a mené à l'intoxication partielle de la grenouille, ce procédé-clé de la toxicologie du curare :

"J'avais remarqué, en effet, que les muscles des grenouilles mortes sous l'influence du curare, qui sont généralement plus rouges, restaient excitables à l'action directe de l'électricité plus longtemps que les muscles d'autres grenouilles non empoisonnées. Mais comme ces animaux peuvent présenter des différences individuelles dans leur irritabilité musculaire, il fallait, pour rendre l'expérience plus probante, faire épreuve comparative sur des muscles correspondants et appartenant au même animal. Voici comment je réalisai les conditions de cette nouvelle expérience : sur une grosse grenouille, je liai les vaisseaux d'un des membres postérieurs, en ayant soin de laisser le nerf sciatique intact, après quoi j'empoisonnai l'animal en introduisant un peu de curare par

1. Ms. 7j, p. 188-197. Voir GRMEK, Poisons de flèches, p. LXVII-LXX.

une incision faite à la peau du dos. De cette manière, tout le système musculaire de la grenouille recevait l'influence du curare par l'intermédiaire de la circulation, excepté les muscles du membre dont les vaisseaux avaient été liés, et qui dès lors pouvaient être considérés comme des muscles normaux par rapport aux autres. Or je constatai, dans cette expérience, que les muscles du membre qui n'avait pas reçu de poison perdaient toujours leur irritabilité beaucoup plus tôt que les muscles des membres qui avaient été empoisonnés.

En poursuivant ces recherches, un autre fait nouveau s'offrit à mon observation : je vis que le membre qui n'avait pas reçu de curare restait parfaitement sensible, et que l'on y déterminait toujours des mouvements réflexes en le pinçant. Mais ce qui était plus remarquable encore, c'est que, en excitant la peau des autres parties du corps où avait pénétré le poison, on voyait de même des mouvements réflexes se produire uniquement dans le membre non empoisonné.

Il était évident que ces derniers mouvements réflexes dans le membre sain, par irritation des parties empoisonnées, devaient être transmis par les nerfs sensitifs restés intacts, ce qui me porta à penser que le curare n'avait anéanti que les propriétés des nerfs moteurs en laissant subsister celles des nerfs sensitifs¹..."

1. BERNARD, C.R. Acad. Sci., t. 43, p. 826-827. - FOSTER (Claude Bernard, 1899, p. 143-146) analyse très bien la démarche intellectuelle de Bernard dans ce cas concret. Après avoir fidèlement répété la description qu'en donne Bernard, le physiologiste anglais ajoute cette réflexion : "Here again we have an instance of how Bernard's genius led him to turn aside from an inquiry which he had begun in order to follow up a hint which, as it were, accidentally presented itself. When he made the experiment his mind was wholly directed towards the influence of curare upon muscles ; but he at once left these to seize upon the new fact concerning nerves, which had always escaped him in his previous observations". Dans ses notes intimes, non destinées à la publication, Bernard avait critiqué, à plusieurs reprises et non sans un certain amusement, quelques illustres collègues, grands savants mais "qui ne trouvent que ce qu'ils cherchent". Tel n'est pas son cas. Et pourtant, que de biographes nous le présentent comme un expérimentateur suivant un chemin tout droit et sans détours, sachant d'avance ce qu'il veut et ce qu'il trouvera ! Voici, par exemple, comment Faivre raconte l'histoire

Malheureusement, le compte rendu original de cette expérience n'est pas conservé dans les fonds publics des papiers de Claude Bernard; tout au moins n'avons-nous pas réussi à le trouver. Ni la réalité de cette expérience, ni le raisonnement par lequel Bernard est arrivé à la concevoir, ni l'originalité de sa découverte d'une action exclusive sur les nerfs moteurs ne font l'ombre d'un doute. Litigieuse pourrait être seulement la chronologie. La date avancée par Bernard ("en 1852") se trouve en désaccord avec le journal de laboratoire¹. Si l'on considère l'expérience en question comme la suite immédiate de l'observation

Suite de la note 1 de la p. 414.

de l'expérience que nous venons de citer : "L'idée lui vint d'étudier le curare et les divers agents toxiques dans leurs actions spéciales sur les organes et les tissus, de les utiliser comme autant de moyens d'analyse et d'investigation. Le curare isole les propriétés du muscle et du nerf, pourquoi ne permettrait-il pas aussi de distinguer dans la fibre nerveuse les propriétés sensitives et motrices ? Bernard se posa la question et institua pour la résoudre une expérience décisive" (FAIVRE, "Claude Bernard et ses travaux", 1868, p. 108). Ce récit est typique. Il est clair, parfaitement logique et aussi parfaitement faux. Un autre exemple nous montrera jusqu'où peut aller la reconstruction logique au détriment de la chronologie véritable, balayée comme peu raisonnable. D'après Hahn, Claude Bernard, réfléchissant sur la manière dont diverses substances exercent leurs effets dans le corps vivant, formula l'hypothèse que le curare, contrairement à la strychnine, ne peut agir qu'à la condition d'être mis en rapport avec chaque élément anatomique par la circulation capillaire. Donc, "pour appuyer" cette hypothèse, Bernard "trouva une preuve aussi simple que démonstrative" (à savoir l'expérience sur la grenouille ayant un vaisseau lié) ; il réfléchit alors davantage et "en avançant de proche en proche", après avoir constaté la perte exclusive de la motricité, découvrit (ou plutôt "prouva") le siège périphérique de la lésion et, en tout dernier lieu, la conservation de l'irritabilité musculaire. Cf. HAHN, "Claude Bernard, ses découvertes et ses théories" (1880), p. 77-83. L'ordre historique est renversé, mais nous apprenons comment un philosophe bien éduqué, tel le Père Guillaume Hahn, aurait fait pour découvrir les propriétés physiologiques du curare. L'ennui est seulement que son procédé n'est valable qu'a posteriori.

1. Ms. 7j, p. 198-199.

sur l'exagération de l'irritabilité musculaire chez les grenouilles curarisées, la date la plus probable est mars 1853. Et en effet, un document authentique confirme cette supposition.

Il s'agit d'un compte rendu consigné dans un cahier bernardien et portant la date du 11 mars 1853. Ce texte n'est pas de la main de Bernard, mais il relate sans aucun doute une expérience faite dans son laboratoire, soit par lui-même, soit sous sa direction par un de ses collaborateurs. Fait essentiel, ce texte témoigne de la connaissance, à cette date déjà, de la possibilité de provoquer une réaction motrice dans le membre sain d'un animal en irritant les parties curarisées de son corps. Voici la teneur de ce document :

"1° Une ligature est placée sur l'aorte avec un fil après l'ablation du sacrum. Le nerf lombaire interne du côté gauche est compris dans la ligature.

2° La grenouille est curarée [sic] à la partie supérieure du dos.

3° Au bout de 7 à 8 minutes les symptômes commencent par les membres antérieurs qui cessent de se contracter quand on les pince ; mais les membres postérieurs réagissent.

4° Peu à peu l'empoisonnement se généralise dans les parties situées au-dessus de la ligature qui ne réagissent aucunement quand on pince la peau. Cependant les membres postérieurs réagissent même 20 minutes après l'empoisonnement.

5° On ouvre alors la grenouille et on met les nerfs des membres antérieurs et des membres postérieurs à nu. Et on observe.

1° Les trois nerfs lombaires droits sont coupés. L'irritation du bout inférieur détermine des mouvements dans le membre du même côté.

2° L'irritation portée sur le bout central ou sur la main droite ou gauche amène des contractions dans la cuisse gauche, contractions qui se font attendre un peu chaque fois, ce qui peut tenir à un commencement d'empoisonnement par les vaisseaux collatéraux à l'aorte non liés, soit parce qu'un nerf de cette cuisse avait été compris dans la ligature.

3° L'irritation galvanique portée sur les nerfs isolés des membres

supérieurs ne détermine aucune action dans ces membres, mais détermine des contractions dans la cuisse gauche, puis dans la cuisse droite.

4° Quand on fait passer un courant à travers la moelle épinière en mettant le zinc en bas, on obtient une contraction seulement dans les muscles de la cuisse gauche¹."

Les recherches hors de France
et celles des étrangers à Paris (1847 - 1854)

En Allemagne, le célèbre pathologiste Rudolf Virchow (1821-1902) essaya de percer les secrets du poison américain. Il le fit sans grande conviction, plus pour répondre aux questions pressantes du naturaliste Richard Schomburgk que pour satisfaire sa propre curiosité. Peu habitué à ce genre d'expérimentation toxicologique, il ne réussit qu'à confirmer les connaissances déjà acquises par d'autres savants.

Cela se passait en 1847, c'est-à-dire après l'accomplissement et avant la publication des premières expériences de Claude Bernard sur le curare. Virchow ignorait encore tout de ce travail du physiologiste français. Aidé par un jeune médecin nommé Julius Müntner², le pathologiste allemand empoisonna plusieurs chats et lapins. Constatant tout d'abord que la peau et les muqueuses digestives intactes n'absorbent pas le curare, Virchow insista sur le fait que l'intoxication ne se produit qu'après pénétration de la substance vénéneuse dans la circulation générale. La mort s'ensuit à cause de la paralysie des muscles respiratoires. L'insufflation artificielle peut maintenir en vie l'animal curarisé. Le curare n'arrête pas mais, néanmoins, modifie l'activité du coeur et des muscles intestinaux. Virchow et Müntner arrivèrent à la même conclusion que Brodie, à savoir que le curare agit sur le

1. Ms. 7j, p. 198-199.

2. Dans ses publications, Bernard confond ce médecin peu connu avec le célèbre Johannes Müller.

système nerveux central. Etant donné l'absence de constatations vraiment originales, Virchow laissa aux autres le soin de publier les résultats de ses expériences¹.

Dès le début de l'année 1851, les chercheurs des pays de langue allemande furent informés de ce que, au-delà du Rhin, allait être appelé Bernards Versuch ("l'expérience de Bernard"), à savoir la preuve, sur une grenouille préparée à la manière de Galvani et empoisonnée par le curare, de la perte de l'irritabilité nerveuse et de la conservation de l'irritabilité musculaire. Cette expérience, Bernard l'avait répétée lui-même, entre 1852 et 1854, sous les yeux de plusieurs visiteurs étrangers, notamment devant l'Allemand Eckhard, le Suisse Koelliker et l'Anglais Harley.

En Angleterre, les premières recherches bernardiennes sur le curare furent connues surtout par un article du Lancet, publié en 1851. Cet article résume très bien le contenu du mémoire présenté par Pelouze et Bernard à l'Académie des Sciences, et, fidèle en cela au texte original du mémoire, ne mentionne point l'expérience qui sépare l'irritabilité des nerfs de celle des muscles².

Cette même année, Benjamin Collins Brodie publia un recueil de ses anciens travaux en y incluant ses deux notes sur le curare de 1811-1812. Il y ajouta quelques expériences et considérations nouvelles. Avant même de connaître les recherches de Bernard, Brodie avait déjà trouvé par ses propres moyens que l'action du curare n'est point modifiée si les nerfs sont séparés de leurs centres. Cela ne lui fit pas abandonner sa supposition de l'action centrale du curare. Heureusement pour la sauvegarde de l'ancienne hypothèse, une autre expérience semblait la confirmer : la pose d'une ligature serrée sur l'extrémité d'un animal ne per-

1. Voir SCHOMBURGK, Reisen in British Guiana, vol. I (1847), p. 456-459 ; MÜNTNER, "Woorara" (1847), p. 468-500. Un résumé français des recherches de Virchow et Müntner se trouve chez DIEU, Histoire du curare (1863), p. 22.

2. BERNARD et PELOUZE, "New experiments on the woorara poison" (1851), p. 298.

met pas - selon Brodie - que l'influence toxique du curare, administré distalement de la ligature, se manifeste et se propage¹.

En 1854, plusieurs médecins étrangers présentèrent à l'Académie des Sciences de Paris les résultats de leurs recherches sur le curare, en particulier sur la possibilité d'une intervention thérapeutique dans le cas de l'intoxication curarique. Daniel Brainard (1812-1866), professeur de chirurgie à Chicago, qui avait visité la France déjà en 1839-1841 et qui était un défenseur fervent de la médecine clinique française aux Etats-Unis, séjourna de nouveau à Paris en 1853-1854². En Amérique, il avait trouvé que les solutions d'iode peuvent être utilisées comme un excellent antidote contre la morsure de certains crotales. Brainard se proposait donc d'en fournir une preuve expérimentale devant une Commission de l'Académie des Sciences, mais à Paris il ne pouvait pas se procurer de tels serpents. Alors, il tourna son regard d'un autre côté et, grâce au prince Charles Bonaparte, obtint une quantité assez importante de "tucunas". Brainard et son compatriote Greene se servirent de ce curare pour réaliser plusieurs expériences qu'ils communiquèrent aussitôt à l'Académie.

"On remarque, - disent ces auteurs - une grande analogie entre l'action de ces préparations vénéneuses et les effets de la morsure de quelques serpents d'Amérique. De plus, il est bien avéré que le venin de ces serpents entre au moins pour quelque chose dans la composition de ces poisons, et nous nous sommes ainsi trouvés conduits à essayer contre leurs effets le remède dont nous avons reconnu l'efficacité contre la morsure des serpents." Le remède, c'est la solution d'iode et d'iodure de potassium. Mêlée au curare, elle le rend inoffensif. Injectée immédiatement après la solution de curare, elle "en neutralise

1. BRODIE, Physiological researches (1851).

2. Voir une assez curieuse lettre de ce chirurgien : BRAINARD, "Letter from Paris" (1854), p. 145-149. - Pour la biographie et une appréciation générale de l'oeuvre de Brainard, voir FISHBEIN, "Great names in Chicago medicine" (1963), p. 270.

complètement les effets, pourvu qu'on ait soin d'appliquer une ventouse afin d'arrêter la circulation jusqu'à ce que l'iode ait rejoint le poison... L'identité des effets du curare et du venin des crotales, leur même odeur et l'effet de l'iode sur leur action, donnent beaucoup de poids à l'opinion déjà assez répandue que le principe actif du curare et des préparations analogues n'est autre chose que le venin du crotale conservé d'une manière particulière¹."

La conclusion de cette communication de Brainard et Greene irrita Jean-Baptiste Boussingault qui, séance tenante, prit la parole et fit remarquer que, "malgré quelques assertions émises dernièrement, il n'est pas suffisamment établi que le curare (couraré) contienne du venin de serpent." Du moins, M. Boussingault "peut [-il] affirmer que le curare qu'il a rapporté d'un des affluents des Amazones n'en renferme pas. Les Indiens l'ont obtenu en traitant par l'eau froide (température 30 degrés) l'écorce pilée (machucada) d'une liane (vejuco) fort commune dans les forêts que traversent les grands fleuves de l'Amérique équatoriale. C'est avec ce même curare, remis en 1833 à M. Pelouze, que M. Bernard a fait les expériences intéressantes qu'il a communiquées à l'Académie²."

Une Commission, avec Flourens en tête et Claude Bernard parmi ses membres, fut chargée d'examiner les conclusions de Brainard. Le chirurgien américain répéta donc quelques expériences devant les commissaires de l'Académie mais, avant d'obtenir leur approbation, dut interrompre ce travail et rentrer à Chicago. En Amérique, Brainard expérimenta sur les effets de l'introduction du curare dans l'estomac³.

A Paris, les recherches de Brainard et Greene furent alors reprises et développées par un jeune chimiste cubain, Alvaro Reynoso (1829-1889), assistant de Pelouze, qui sut gagner la sympathie de la Commission académique⁴. Il conseilla de combattre l'intoxication curarique par

1. BRAINARD et GREENE, "De l'iode comme contre-poison du curare" (1854), p. 411 et 414.

2. C.R. Acad. Sci., t. 38, 1854, p. 414.

3. BRAINARD, "Notes of experiments on the effects of woorara" (1859).

4. Voir le rapport de Flourens dans les C.R. Acad. Sci., t.40, 1855, p. 825-829.

les procédés qui peuvent "ralentir l'absorption du curare" et ainsi "empêcher qu'une trop grande proportion de poison pénètre dans l'économie et de permettre à celle-ci de l'éliminer au fur et à mesure, de telle sorte qu'il ne s'accumule jamais en quantité suffisante pour déterminer la mort de l'animal. Les moyens qu'on peut surtout employer sont : la ligature, les caustiques et les ventouses¹".

Reynoso trouve que les solutions chlorées ou bromées détruisent le curare in vitro ; leur application in vivo n'est ni sûre, ni commode. La solution iodée, proposée par Brainard et Greene, ne détruit pas le curare mais l'altère, "masque ses effets" et retarde l'intoxication².

Selon les naturalistes et expérimentateurs du XVIII^e siècle, le curare ne semblait pas agir sur les poissons. Reynoso prouva le contraire :

"Un petit poisson a vécu pendant quatre jours dans 1 kilogramme d'eau où l'on avait mis 0,6^{gr} de curare ; au bout de ce temps on lui fit une petite blessure, et il mourut huit minutes après avoir été remis dans l'eau contenant le curare. Cette expérience montre que les membranes des branchies ne sont pas endosmotiques pour le curare³."

Parmi les étrangers qu'il visitèrent Bernard en 1854, Conrad Eckhard (1822-1905), professeur d'anatomie et de physiologie à Giessen, mérite une attention toute particulière. Eckhard et Gerlach assistèrent aux expériences que, en avril 1854, Claude Bernard fit au clos de l'équarrissage d'Aubervilliers, coupant des nerfs à plusieurs chevaux et mesurant les variations de la pression artérielle provoquées par ces lésions⁴. Juste avant sa visite au maître de la physiologie française, Eckhard avait publié un Précis de la physiologie du système nerveux où il réduisait toutes les propriétés spécifiques des nerfs à des phénomènes électriques relativement simples⁵. Sans doute fut-il impressionné

1. REYNOSO, "Expériences pour servir à l'histoire de l'empoisonnement par le curare" (1854), p. 67-68.

2. REYNOSO, Op. cit. (1855), p. 118-120. - Claude Bernard exposera les résultats de ces expériences dans son cours de 1856. Cf. BERNARD, Leçons sur les effets... (1857), p. 261-263.

3. REYNOSO, Op. cit. (1854), p. 72.

4. Voir Ms. 8f, p. 214.

5. ECKHARD, Grundzüge der Physiologie des Nervensystems (1854). - La préface de cet ouvrage porte la date de novembre 1853.

par la théorie bernardienne selon laquelle le curare sépare l'irritabilité nerveuse de l'irritabilité musculaire. Impressionné mais non convaincu. Eckhard est l'un des rares savants qui, dans la décennie 1850-1860, tout en connaissant personnellement Bernard, refuse d'accepter son interprétation de la curarisation. C'est que, d'après le physiologiste de Giessen, l'irritabilité musculaire proprement dite serait une fiction. Selon lui, seule une structure nerveuse posséderait une irritabilité propre. Le muscle réagirait à l'excitation galvanique directe parce qu'il existe, dans son intérieur, des éléments nerveux irritables.

Il est bien connu que, si on laisse passer un courant électrique continu à travers un nerf moteur, le muscle qui en dépend réagira aux moments de la fermeture et de l'ouverture du circuit électrique. Eckhard constata qu'un courant galvanique assez fort et orienté de la manière dite directe (pôle positif de la pile appliqué vers le côté central du nerf) épuise l'excitabilité : pendant que le courant passe à travers le nerf, le muscle qui en dépend ne réagit pas aux excitations portées immédiatement sur lui par une autre source d'électricité ou par des stimulants mécaniques ou chimiques. Selon Eckhard, le courant paralyserait toutes les structures nerveuses et seulement ces structures là ; si le muscle ne réagit pas à l'excitation directe, c'est qu'il n'est pas irritable par sa propre nature mais seulement par la motricité des nerfs¹. Dans cet ordre d'idées, les phénomènes de la curarisation s'expliqueraient par l'hypothèse que le poison américain bloque les propriétés des parties nerveuses situées en dehors du muscle et laisse intactes celles des parties du système nerveux qui se trouvent à l'intérieur des tissus musculaires.

1. Publiée d'abord en 1852, cette expérience est longuement commentée dans le Précis d'Eckhard. D'après cet auteur, elle constituerait la preuve "qu'au moins les muscles striés n'ont pas de contractilité sans la collaboration des nerfs". Voir ECKHARD, "Der galvanische Strom als Hinderniss der Muskelzuckung" (1852) ; et ECKHARD, Grundzüge... (1854), p. 61-62 et 86-87.

Les idées d'Eckhard provoqueront les recherches fondamentales de Koelliker. Ces idées ne résisteront pas à la critique expérimentale. Eckhard supportera mal la réfutation de son hypothèse et, en 1877, il publiera une esquisse historique sur le curare où, d'une façon subtile et déloyale, il niera la priorité et l'importance historique des travaux de Bernard sur ce sujet¹.

Digression sur les vicissitudes
des termes irritabilité et sensibilité

Il est peut-être utile de rappeler, au moins dans les grandes lignes, les vicissitudes historiques du concept d'irritabilité et les diverses acceptions de ce terme jusqu'à l'époque de Claude Bernard. L'illustre physiologiste a bien remarqué que, dès le moment où cette expression a été employée pour la première fois, elle a donné lieu à des confusions sans fin. "On a - dit Bernard - distingué, confondu, séparé de nouveau et de nouveau identifié les trois propriétés et les trois termes, à savoir : sensibilité, irritabilité, contractilité"²."

Chacun sait l'usage qu'Albrecht von Haller (1708-1777) a fait du concept d'irritabilité pour établir sa doctrine physiologique. Dans son traité sur les parties sensibles et irritables du corps humain, Haller constate qu'on lui attribue l'honneur d'avoir fait connaître l'irritabilité, mais que, à vrai dire, c'est un autre, l'Anglais Glisson "qui a découvert la force active des éléments de notre corps" et qui a inventé le terme en question. Certes, écrit Haller, des "expériences obscures" ont été connues depuis toujours (Virgile n'a-t-il pas déjà observé que la chair détachée du corps immédiatement après la mort peut encore trembler ?), mais les Anciens "n'ont pas expérimenté en essayant d'irriter les fibres et renouveler leurs mouvements"³.

1. Voir ECKHARD, "Ein Beitrag zur Geschichte der Curarawirkung"(1877).
2. Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie ... (1878), vol. I, p. 243. A deux reprises, Bernard a tracé l'historique du concept d'irritabilité et expliqué sa propre terminologie : d'abord dans les Leçons sur les propriétés des tissus vivants (1866), p. 61-96, puis dans les Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et végétaux, I (1878), p. 241-251.

3. HALLER, "De partibus corporis humani..." (1753).

C'est effectivement avec l'oeuvre de Francis Glisson (1597-1677) que commence l'histoire de l'irritabilité, définie comme une propriété qui permet aux parties vivantes de réagir indépendamment de la conscience, du système nerveux et de l'organisme dans son ensemble. Glisson a élaboré ce concept patiemment et péniblement, aux prises avec des difficultés épistémologiques considérables. Ebauchée seulement dans l'Anatomia hepatis (1654) de Glisson, la théorie de la fibre irritable est exposée de façon systématique dans De natura substantiae energetica (1672) pour être enfin pleinement développée dans le traité De ventriculo et intestinis (1677) du même auteur. A travers ces trois ouvrages nous pouvons suivre la transformation du concept d'irritation en celui d'irritabilité. Le point de départ a été la notion anthropomorphe de la réaction psychologique et du comportement d'un homme irrité ; c'est par ce type d'irritation que Glisson explique, en 1654, l'action des organes biliaires. En 1672, il a tellement élargi son concept qu'il préfère remplacer le terme d'irritation par celui d'irritabilité, apparemment nouveau et encore vide de sens. Temkin a bien montré que la doctrine de Glisson est enracinée dans la tradition galénique et que le terme se trouve déjà chez Apulée (II^e siècle, en remontant probablement à Platon¹). Cela n'empêche pas que l'irritabilité glissonienne est, historiquement, une notion originale et extrêmement féconde. Elle marque la réaction contre les doctrines physiologiques de type péripatéticien ou cartésien qui voyaient dans le coeur la seule source de tous les mouvements vitaux. Le morcellement énergétique inauguré par la doctrine de Glisson rendra possible les nouvelles idées sur les "fibres vivantes" et libérera la voie pour la théorie cellulaire.

L'irritabilité glissonienne est une propriété fondamentale de tous les éléments structuraux de l'organisme qui sont réellement vivants ; c'est une propriété non mécanique au sens de Descartes et non réductible à une autre propriété. Bref, l'irritabilité est pour les éléments vitaux ce qu'est la gravitation pour les corps célestes. On ne s'étonnera donc point que le concept d'irritabilité ait vu le jour du temps

1. Voir TEMKIN, "The classical roots of Glisson's doctrine of irritation" (1964).

de Newton et précisément dans la patrie de ce savant¹.

Selon Bernard, l'irritabilité est "l'aptitude à réagir physiologiquement (par un phénomène spécial) contre l'influence des circonstances externes". Cette propriété est commune à tous les tissus vivants et, en même temps, elle est leur "privilège exclusif". En un mot, l'irritabilité caractériserait la vie². Pour Bernard, il s'agit d'"une question importante, et l'on peut dire qu'il n'en est aucune qui le soit davantage"³. Dans sa toute dernière publication, Bernard soutiendra encore l'idée glissonnienne selon laquelle "l'irritabilité est la propriété que possède tout élément anatomique (c'est-à-dire le protoplasma qui entre dans sa constitution) d'être mis en activité et de réagir d'une certaine manière sous l'influence des excitants extérieurs"⁴. En enlevant la phrase explicative placée entre parenthèses, nous retrouvons, telle quelle, l'ancienne définition de l'anatomiste anglais.

Et pourtant le terme avait entre-temps changé plusieurs fois de sens. Trop nombreux sont, hélas, les savants qui limitèrent leurs interventions dans cette histoire à l'invention de mots nouveaux.

Il fallait attendre Haller qui, ainsi que le dit si bien Bernard, "eut l'honneur de donner une base expérimentale à la théorie des propriétés vitales et de l'affermir solidement"⁵. Le point de départ de Haller est assez simple et d'autant plus génial. Les animaux ayant les propriétés de sentir et de se mouvoir, la question se pose de savoir si ces deux propriétés sont séparables ou si le mouvement est lié à la sensation de telle manière que ce sont, en fait, deux expressions du même principe vital. A cette question, Haller cherche une réponse non par spéculation philosophique mais par expérimentation physiologique. En excitant séparément toutes les parties du corps animal, Haller constate qu'elles peuvent être classées, d'après leur réaction à cette exci-

1. GRMEK, "La notion de fibre vivante..." (1970), p. 297-318.

2. BERNARD, Leçons sur les propriétés des tissus vivants (1866), p. 63.

3. Ibid., p. 64.

4. BERNARD, Leçons sur les phénomènes..., I (1878), p. 242.

5. Ibid., p. 245.

tation, en trois catégories : celles qui sont sensibles et réagissent par les mouvements des autres parties de l'organisme, celles qui réagissent elles-mêmes par une contraction, et celles qui ne réagissent aucunement. Selon Haller, il y a donc deux propriétés vitales bien distinctes : la sensibilité, qui est tout particulièrement présente dans les nerfs, et l'irritabilité, qui caractérise surtout les fibres musculaires¹.

Malheureusement, Haller a repris le terme de Glisson en changeant son acception. L'ancienne irritabilité glissonienne embrasse les deux propriétés vitales de Haller. L'irritabilité hallérienne a un sens beaucoup plus étroit et, pour éviter la confusion, Bichat l'appelle contractilité. Ce dernier mot est utilisé par Haller lui-même mais pour désigner une propriété non vitale de certaines fibres, c'est-à-dire ce que les auteurs du XIX^e siècle appellent élasticité.

Vers la fin du XVIII^e siècle et au début du XIX^e siècle, plusieurs auteurs revinrent aux idées de Glisson, sans oublier pour autant la leçon des expériences hallériennes. L'incitabilité de Brown et de Broussais est à peine différente de l'irritabilité glissonienne. Pour le physiologiste Friedrich Tiedemann (1781-1861), cette propriété fondamentale de la matière vivante qui consiste dans une réponse particulière aux excitations externes n'est pas, comme pour Glisson ou pour Brown, restreinte aux structures solides. A son avis, même les liquides de l'organisme possèdent l'excitabilité (terme par lequel Tiedemann remplace celui d'irritabilité). Enfin, Virchow et Claude Bernard préférèrent rétablir la terminologie originale de Glisson.

Bernard étudia avec un grand respect l'oeuvre de Haller. On voit, dit-il, que la doctrine du physiologiste suisse "a un caractère pratique et expérimental. Il ne s'occupe pas de l'essence des propriétés qu'il constate. Il voit les nerfs et les muscles se comporter d'une

¹. HALLER, Mémoire sur la nature sensible et irritable des parties du corps animal (1756). Voir RUDOLPH, "Haller's Lehre von der Irritabilität und Sensibilität" (1964) et "L'irritabilité hallérienne, point de départ de la neurophysiologie" (1967).

manière différente, et il donne des noms différents à ces deux modes d'activité : irritabilité et sensibilité. Le résultat de ses expériences a donc été de séparer ... le nerf et le muscle, au point de vue de leur manière d'agir ... C'est le principal mérite de Haller d'avoir montré que le nerf et le muscle ont en eux-mêmes ce qui est nécessaire à leur entrée en action...¹"

Il ne faut pas croire que la distinction établie par Haller fut acceptée sans contestation. Loin de là. Un physiologiste écossais de grande valeur, Robert Whytt (1714-1766), se place en tête de ceux qui nièrent l'existence de l'irritabilité musculaire en tant que propriété séparable de la sensibilité. Pour eux, si le muscle est irritable, c'est seulement par les nerfs qu'il contient. Vulpian explique très bien que le véritable conflit n'a pas été dans la négation de la contractilité musculaire en tant que propriété physiologique distincte et déterminée par la structure physico-chimique des fibres musculaires (la réalité de cette propriété est une évidence), mais dans la négation de la contractilité musculaire mise en jeu par une excitation portant directement sur la fibre musculaire et ne passant d'aucune manière par les nerfs. S'il était prouvé que les muscles ne peuvent se contracter que sous l'influence d'une excitation nerveuse, la doctrine de Haller n'aurait plus aucune signification pratique et ses prolongements théoriques seraient condamnés².

Johannes Müller en Allemagne et Longet en France (1841) montrèrent qu'en séparant, sur un animal vivant, le nerf de son muscle, les structures nerveuses meurent avant que les fibres musculaires aient perdu leur contractilité. Par conséquent, il semblait bien que l'irritabilité hallérienne pût persister seule un certain laps de temps après la disparition de la sensibilité. Toutefois, des objections sérieuses furent formulées et on considéra les expériences de Müller et de Longet comme

1. BERNARD, Op. cit., p. 245-246.

2. VULPIAN, Leçons sur la physiologie générale et comparée du système nerveux (1866), p. 189-191.

peu concluantes. Par ailleurs, certaines observations électrophysiologiques (par exemple l'expérience d'Eckhard) furent plutôt défavorables à la notion d'autonomie de la contraction musculaire¹.

En 1866, Claude Bernard doit encore reconnaître que la "fusion des deux propriétés vitales" compte toujours des partisans acharnés. "Pour ce qui nous concerne - écrit-il -, notre opinion est bien arrêtée depuis longtemps, et nous sommes pour Haller contre Whytt, Lary et tous les autres ; mais nous nous rendons parfaitement compte des raisons qui ont empêché cet assentiment de devenir tout à fait général²".

Dans cette perspective historique, on mesure toute l'importance des recherches bernardiennes sur le curare, recherches qui, pour presque toute la communauté scientifique, tranchent définitivement cette question en faveur des idées de Haller.

Quant à la sensibilité hallérienne, force nous est de reconnaître que sa désignation et sa définition n'ont pas été particulièrement heureuses. Disons tout de suite que ce terme ne correspond guère à la signification actuelle du même mot. La sensibilité de Haller est à peu près ce que nous appelons aujourd'hui conductibilité nerveuse.

Avec la découverte de Bell et Magendie sur les racines motrices et sensitives des nerfs spinaux et grâce à des analyses minutieuses des réflexes, il devenait de plus en plus probable que les filaments nerveux sont des voies à sens interdit. Certaines fibres seraient chargées de transmettre les impressions périphériques au centre, tandis que d'autres serviraient uniquement à propager les excitations motrices du centre aux muscles ou aux glandes. Faudrait-il donc distinguer deux

1. Pendant longtemps, la notion de l'irritabilité propre du muscle ne reposa sur aucune autre preuve expérimentale que celle imaginée par Claude Bernard. Souvent remise en cause, cette notion est pleinement justifiée par des expériences récentes sur des fibres musculaires vivantes, soigneusement isolées de tous les éléments nerveux et excitées par l'intermédiaire de micro-électrodes.

2. BERNARD . Leçons sur les propriétés des tissus vivants (1866), p. 75.

propriétés des nerfs, l'une appartenant aux fibres afférentes et l'autre aux efférentes ? La propriété physiologique en vertu de laquelle les nerfs, sous l'influence d'une excitation, déclenchent la contraction musculaire a été considérée par Haller comme une manifestation de la sensibilité. Il lui a donné le nom de vis nervosa, force nerveuse. Flourens l'appelle motricité et réserve le terme de sensibilité pour la seule activité nerveuse afférente. S'agit-il vraiment de deux propriétés distinctes ? Comment trouver les faits permettant de répondre à cette question ? Tout d'abord les savants ont cherché s'il existe une différence morphologique entre fibres sensitives et fibres motrices. Aucune différence n'a été constatée. Les caractéristiques physiques et chimiques du processus de transmission nerveuse paraissaient absolument identiques, à la seule exception de la direction centrifuge ou centripète. Et même cette dernière était indéterminable chez une fibre nerveuse isolée. Les recherches bernardiennes sur le curare apportent donc au dossier de cette question une pièce nouvelle, apparemment lourde de signification. Vers 1860, bon nombre de physiologistes ont cru que l'influx nerveux centripète et l'influx centrifuge se distinguent par quelque chose de plus essentiel que la direction et correspondent à deux propriétés fondamentalement différentes. Cependant, Vulpian et Philipeaux, en France, et quelques autres neurophysiologistes, ailleurs, montreront bientôt que l'excitation faite sur un point quelconque d'une fibre nerveuse, motrice ou sensitive, se propage immédiatement dans les deux sens. La sensibilité et la motricité seraient alors, en ce qui concerne le nerf, une seule et unique propriété, comme l'a enseigné Haller. A la sensibilité hallérienne ainsi nouvellement définie, Vulpian aurait aimé donner le nom d'excitatricité, si "ce terme ne paraissait pas trop barbare". En tant que facultés physiologiques, la sensibilité et la motricité pourraient bien ne pas se différencier par les caractéristiques intrinsèques du nerf lui-même mais par les connexions diverses des fibres et par les structures attachées à leurs terminaisons.

Précisons maintenant le vocabulaire employé par Bernard. L'irritabilité est pour lui une propriété fondamentale de tous les éléments ana-

tomiques vivants. Cette signification est tolérée à contre-cœur par un contemporain de Bernard, l'illustre linguiste et médecin Littré, qui lui préfère le terme d'excitabilité, en réservant le mot irritabilité pour désigner une excitabilité anormale, accrue. Littré condamne en particulier l'expression irritabilité musculaire (qu'il remplace par contractilité), mais Bernard ne veut pas l'abandonner. Le grand physiologiste utilise le terme d'excitabilité comme synonyme d'irritabilité, avec une certaine préférence pour l'application du premier mot aux phénomènes nerveux et du second aux phénomènes musculaires. La contractilité (Bernard écrit aussi contractibilité) est la modalité de l'irritabilité propre au muscle, la sensibilité est la propriété par laquelle les nerfs transmettent les impressions aux centres et la motricité est la faculté par laquelle les nerfs déterminent la contraction musculaire. Enfin, si la motricité est la faculté de mouvoir, la motilité est celle de se mouvoir.

Les premières expériences de Vulpian

Dès 1853, la Société de Biologie comptait parmi ses membres un jeune médecin féru de neurologie et de toxicologie : Edme Félix Alfred Vulpian (1826-1887). Connaissant le champ d'action de ce médecin et sa fréquentation des séances de la Société de Biologie, des réunions de l'Académie de Médecine et des cours du Collège de France, il n'est pas étonnant de le voir approcher Claude Bernard, admirer les travaux de ce maître et chercher les occasions qui lui permettraient de répéter et continuer les expériences bernardiennes¹. Ayant obtenu du curare que le docteur Green avait fait venir directement de Para (Brésil), Vulpian s'en servit pour des recherches qui suivirent fidèlement le sillon tracé par Bernard.

"Je fis d'abord - informa Vulpian, en juin 1854, la Société de Bio-

1. Voir Centenaire de la naissance de Vulpian (1927) ; LAIGNEL-LAVASTINE, "Vulpian" (1927), et EBNER, Vulpian 1826-1887 (1967).

logie - l'expérience si connue de M. Cl. Bernard, et elle me donna tout à fait le même résultat, c'est-à-dire qu'après avoir introduit du curare dans une plaie faite à un animal (à une grenouille), je vis, au bout de trois à quatre minutes, les mouvements cesser tout à fait, puis qu'ayant mis à nu le nerf sciatique, je constatai qu'il avait complètement perdu sa motricité, tandis que tous les muscles conservaient leur irritabilité¹."

Dans une note en bas de la page qui contient cette communication, Vulpian ajoute qu'"une manière intéressante de faire l'expérience de M. Cl. Bernard consiste à lier l'aorte sur une grenouille et à déposer du curare dans une plaie faite à la partie antérieure de l'animal. Au bout de quelques minutes, tous les mouvements ayant cessé, on met à nu les nerfs sciatiques et les nerfs brachiaux : ceux-ci ont perdu leur motricité, tandis que ceux-là, qui ont été soustraits à l'influence du sang empoisonné, la conservent tout entière."

Cette ligature de l'aorte, Vulpian l'avait-il inventée lui-même ou, ce qui paraît plus probable, était-ce de Bernard ou de quelqu'un travaillant dans son laboratoire qu'il en avait appris le principe ? Quoi qu'il en soit, cette expérience correspond à celle qui, en mars 1853, fut faite par Claude Bernard. Mais Vulpian n'a pas trouvé ou appris le fin mot de l'histoire, car dans sa description de la "manière intéressante de faire l'expérience de M. Cl. Bernard" il manque juste ce qui fait son intérêt principal : l'observation que l'irritation de la partie intoxiquée du batracien fait réagir les muscles du train postérieur non atteint par le poison.

Par ailleurs, Vulpian trouva que, contrairement aux observations de Bernard et Pelouze, les grenouilles, les tritons, les carpes, les moineaux et les cochons d'Inde périssent lorsqu'on introduit une quantité relativement petite de curare dans leur bouche ou dans leur cavité

1. VULPIAN, "Note sur quelques expériences faites avec le curare" (1854), p. 73.

gastrique. Certaines expériences, assez contradictoires, faisaient penser que l'empoisonnement par les voies digestives présenterait quelques particularités, c'est-à-dire qu'il ne serait pas tout à fait identique à l'intoxication à travers une plaie¹. Il se peut que le curare de Vulpian ait eu une composition chimique particulière, peu habituelle.

Les quatre expériences cruciales du 6 décembre 1854

En plein hiver, le 6 décembre 1854, Claude Bernard commença sur des grenouilles quatre expériences qui, menées parallèlement pendant dix jours, confirmèrent l'observation du 11 mars 1853, à savoir que le curare attaque différemment la motricité nerveuse et la sensibilité. Ainsi fut franchi le seuil d'une nouvelle étape dans les études bernardiennes sur les poisons de flèches. Nous avons déjà montré quel était le but immédiat des expériences sur les batraciens ayant une partie de leur corps soustraite à la circulation générale et, par conséquent, exempte d'intoxication. Au départ, il s'agissait d'une analyse physiologique de l'irritabilité musculaire. Bernard voulait comparer, sur les muscles d'un seul animal, la vigueur et la durée de survie de l'irritabilité dans une patte curarisée et dans une patte asphyxiée. Bien qu'ayant imaginé ces expériences pour voir ce qui se passait dans les muscles, Bernard observait aussi ce qui arrivait aux nerfs.

Nous connaissons deux comptes rendus de ces quatre expériences. Le premier est contemporain des événements qu'il relate ; il se trouve dans un cahier d'expériences de Bernard, mais son auteur n'est pas le maître lui-même. D'après l'écriture, nous l'attribuons à Charles Leconte, préparateur de Bernard au Collège de France². Ce texte est resté inédit³.

1. Ibid., p. 74-75.

2. Voir Ms. 8c, p. 18-22

3. N'étant pas rédigé par Bernard, ce texte a échappé à notre attention lors de la publication des notes inédites de ce savant sur les propriétés physiologiques des poisons de flèches (1966).

Le second compte rendu a été rédigé par Claude Bernard en mai 1856, c'est-à-dire presque un an et demi après l'expérimentation en question. Cette seconde version a été publiée en 1857¹. Vu l'importance de ces expériences, notamment leur rôle dans la discussion entre Bernard et Koelliker qui fera l'objet d'un paragraphe suivant de ce chapitre, nous avons cru utile de placer côte à côte les deux comptes rendus :

Texte manuscrit de 1854

Texte publié par Bernard en 1857

"Le 6 décembre 1854. Expériences dans l'amphithéâtre à une température de 8-10°, en humectant d'eau fraîche tous les jours².

Première grenouille à qui on a lié l'artère et la veine de la patte droite. On lui fait une incision sur le dos et on y place du curare, à 2 heures 5. A 2 h 20, la grenouille est à peu près insensible dans les 3 saut, celle qui a été opérée, laquelle manifeste encore des mouvements réflexes ; il y a encore du mouvement quand on pince à la patte liée, elle se retire. Quand on pince la patte antérieure, elle remue la patte opérée.

A 2 h 30, les phénomènes précédents continuent quand on a laissé reposer l'animal.

A 2 h 40, si on pince d'abord la patte de derrière intacte, l'autre ne bouge pas. Si on pince la patte antérieure, la patte postérieure remue.

Première grenouille. "Sur une première grenouille, le 6 décembre 1854, on fait la ligature de la veine et de l'artère crurales droites ; après quoi, on fait une plaie à la peau du dos, par laquelle on introduit un fragment de curare. Cette opération fut faite à deux heures cinq minutes, et, à deux heures vingt minutes, l'animal est complètement immobile. Quand on lui pince la peau du corps, celle des deux pattes antérieures, celle de la patte droite postérieure, et la patte postérieure gauche, dont les vaisseaux sont liés, il y a des mouvements réflexes, et l'animal retire ce membre. Mais on remarque, quand on pince la patte antérieure, que la patte dont les vaisseaux sont liés remue seule.

A deux heures et demie, l'animal est dans le même état, et les mouvements réflexes de la patte postérieure devien-

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 317-325. Une traduction anglaise de ce compte rendu se trouve dans FAULCONER-KEYS, Foundations of Anesthesiology, vol. II (1965), p. 1145-1150.

2. L'expérience a été faite dans un amphithéâtre non chauffé, car Bernard connaissait déjà l'importance d'une température ambiante relativement basse pour la durée de survie de l'irritabilité musculaire chez les grenouilles. On pourrait penser que l'expérience a été tentée lors d'une leçon de Bernard. Il est vrai que le 6 décembre 1854 était un mercredi, jour de cours, mais l'heure de l'expérience n'est pas en faveur de cette supposition.

Quand on imprime un mouvement à l'assiette sur laquelle se trouve la grenouille, celle-ci remue la patte où les vaisseaux sont liés. Après avoir laissé reposer longtemps, en pinçant la patte postérieure intacte, on produit un mouvement dans la patte liée, mais en recommençant aussitôt après, on ne produit rien. Après un quart d'heure de repos, quand on pince la patte postérieure intacte, l'autre remue ; il en est de même pour les membres antérieurs.

Le 7 décembre, à 11 h du matin et à 2 h 1/2, en pinçant la patte antérieure et la patte liée, on a des mouvements réflexes dans cette dernière.

Le 8, quand on pince ou quand on galvanise un membre quelconque, il ne se produit plus d'action réflexe. Les mouvements réflexes ont disparu. Mais en galvanisant les deux membres postérieurs sans enlever la peau, du côté de la ligature il y a des mouvements beaucoup plus faibles que dans la patte opposée. Il y a égalité pour les membres antérieurs. Ainsi la contractilité persiste encore dans les membres où le curare a agi.

Le 9 décembre, la patte liée non dénudée ne réagit pas sous l'influence du galvanisme ; tous les autres membres réagissent vivement.

Le 10 décembre, mêmes phénomènes ; il ne paraît pas y avoir de diminution.

Plus évidents quand on l'a laissée reposer pendant quelque temps.

À deux heures quarante minutes, si l'on pince d'abord la patte postérieure intacte, les autres ne remuent pas ; mais si l'on pince une patte antérieure, la patte postérieure opérée se meut.

Quand, après quelque temps de repos, on imprime un mouvement à l'assiette sur laquelle se trouve la grenouille, cet ébranlement produit des mouvements dans la patte qui a été opérée. Mais, si aussitôt on remue de nouveau l'assiette, le phénomène n'a plus lieu. Enfin, on laisse reposer la grenouille un quart d'heure, et quand on pince la patte postérieure intacte, l'autre, dont les vaisseaux sont liés, remue. Il en est de même lorsqu'on pince les pattes antérieures.

Après avoir observé ainsi tous ces phénomènes, qui montrent, comme nous le verrons, que les nerfs moteurs seuls sont affectés et les sensitifs conservés, on laisse la grenouille dans l'assiette jusqu'au lendemain¹. Elle était placée sous une cloche pour empêcher son dessèchement par évaporation ; la température était de 8 à 10 degrés.

Le 7 décembre, à onze heures du matin, et à deux heures et demie du soir, en pinçant la patte dont les vaisseaux sont liés, on y observe des mouvements réflexes. On laisse la grenouille dans les mêmes conditions que la veille.

Le 8 décembre, quand on pince un membre quelconque, il ne se produit plus

1. Voici une phrase particulièrement importante : "... les nerfs moteurs seuls sont affectés et les sensitifs conservés..." Avant d'avoir pris connaissance de la version manuscrite, nous avons déjà conclu que l'emploi du futur (dans la phrase "comme nous le verrons") rendait très improbable l'appartenance de ce passage à la rédaction primitive de ce compte rendu.

Le 11 décembre, mêmes phénomènes. On ne voit pas sensiblement de mouvements, mais il y a une contraction qu'on n'avait pas encore remarquée mais qui y était auparavant sans doute.

Le 12, mêmes phénomènes seulement un peu moins intenses.

Le 15 décembre, la grenouille devient verte ; elle a de la raideur, surtout dans les membres antérieurs. Il y a encore des contractions dans la patte qu'on n'a pas encore écorchée. Dans la patte liée, il n'y a rien. On l'écorche et on trouve que les muscles des membres antérieurs et du tronc ont perdu leur contractilité. Tout le membre postérieur non lié a conservé sa contractilité. Quant au côté lié, la contractilité a complètement disparu au-dessous de la ligature. N.B. Les muscles de la patte liée sont un peu plus roses que dans l'autre muscle. Il n'y a plus de mouvements du coeur. L'oreille est gorgée de sang. Les muscles antérieurs de la cuisse sur lesquels reposait l'animal sont moins irritables que les muscles postérieurs.

Le 16 décembre, la contractilité s'éteint. Elle persiste dans la jambe mais elle a disparu dans la cuisse, où la partie postérieure du muscle antérieur se contractait la dernière. Les muscles jumeaux se contractent encore. Le coeur ne bat plus depuis 2 jours."

d'action réflexe ; ces mouvements ont partout disparu. Mais en galvanisant les deux membres antérieurs, sans enlever la peau, on obtient des contractions énergiques. En galvanisant le membre postérieur intact, on a également des contractions énergiques ; tandis que, lorsqu'on galvanise, avec le même courant de la pièce électrique, le membre dont les vaisseaux ont été liés, les contractions sont relativement beaucoup plus faibles.

Le 9 décembre, en galvanisant les quatre membres de la grenouille sans enlever la peau, on obtient des contractions dans tous, excepté dans celui dont les vaisseaux sont liés. D'où il résulte que les contractions sont encore très fortes dans les trois membres dont les muscles ont été empoisonnés par le curare, tandis qu'elles ne sont plus sensibles dans les muscles que le curare n'a pas atteints, en raison de la ligature des vaisseaux.

Le 10, les phénomènes sont toujours les mêmes.

Le 11, de même ; les trois membres empoisonnés se contractent, tandis que, dans le quatrième, il n'y a pas de contraction sensible.

Le 12, même état ; seulement les contractions, dans les membres, sont moins intenses ; le coeur battait toujours.

Pendant trois jours la grenouille n'est pas observée.

Le 15, la grenouille, qui était d'abord d'une couleur noirâtre, est devenue verte, et il y avait une espèce de roideur cadavérique qui avait succédé à la résolution des membres qui existait précédemment. Cette roideur est plus forte dans les membres antérieurs.

On écorche alors la grenouille, et l'on remarque que les muscles de la patte liée sont un peu plus roses, ce

qui tient probablement à la ligature des vaisseaux. En galvanisant les muscles mis à nu dans les trois membres empoisonnés, il y a encore de faibles contractions fibrillaires, particulièrement dans les muscles postérieurs et intérieurs de la cuisse. Il y a dans les membres des muscles qui perdent plus rapidement leur contractilité que les autres, et, quand il faut comparer, on doit toujours agir sur les mêmes muscles. Il n'y a plus de contraction du tout dans les muscles non empoisonnés. Ce qui prouve que c'est bien au poison qu'est due cette persistance, c'est que, dans le membre lié, les muscles sont contractiles au-dessus de la ligature et ne le sont pas au-dessous. Le cœur ne bat plus ; l'oreillette est gorgée de sang.

Le 16, la contractilité persiste encore dans le gastrocnémien et dans le muscle droit antérieur de la cuisse du membre postérieur où les vaisseaux n'avaient pas été liés.

On cesse d'observer la grenouille.

Nous voyons, d'après cette expérience, qu'au bout de dix jours, il y avait encore des contractions dans les muscles empoisonnés, tandis qu'au bout de trois ou quatre jours la contractilité avait déjà complètement disparu dans le membre où le curare n'avait pas agi, puisque la ligature l'avait empêché d'y pénétrer. - On voit donc clairement, par cette expérience, que l'action du curare augmente la persistance de la contractilité musculaire."

"Deuxième grenouille. On fait une amputation par ligature par dessus la peau en ayant eu le soin de ne pas prendre le nerf.

A 2 h 20 min., on lui place du curare dans une incision du dos. On pince la patte liée, elle remue. On pince la patte antérieure, elle remue la patte liée. La grenouille devient insensible dans les 3 pattes intactes, c'est-à-dire que quand on

"Deuxième grenouille." Le 6 décembre 1854, sur une seconde grenouille, on isole le nerf sciatique N ; on passe au-dessous un fil, avec lequel on lie le membre entier par-dessus la peau. Le nerf se trouve ainsi isolé et en dehors de la ligature.

A deux heures vingt minutes, on introduit un fragment de curare par une incision faite à la peau du dos : peu à peu la grenouille ressent les effets du poison. Quand on lui pince la patte liée, elle

pince ces pattes, elles ne bougent pas, mais c'est la patte liée qui remue. Ce phénomène persiste assez longtemps. Il persiste encore à 2 h 30. On n'a plus de mouvements quand on pince la patte postérieure intacte.

A 2 h 40, on pince d'abord la patte postérieure intacte, rien. Les pattes antérieures produisent du mouvement dans la patte liée. Quand on imprime un mouvement à la plaque liège, il y a un mouvement dans la patte. Si on pince la patte postérieure intacte, mouvement dans l'autre. On l'épuise par de nombreux pincements et on la laisse reposer un quart d'heure. Mouvements spontanés ; différence de teinte dans les pattes. La peau de la patte liée est plus claire que dans le reste du corps. Mouvements spontanés.

Après un quart d'heure, quand on pince les 3 pattes, on produit des mouvements dans la patte liée.

Le 7 à 11 heures du matin : pas de mouvements ni en pinçant la patte antérieure ni postérieure. On découvre les muscles du mollet à droite et à gauche ; on excite par la pince électrique, il se produit des mouvements dans les deux pattes.

Le 8 décembre, les muscles du mollet du côté lié sont encore

la remue ; quand on pince une patte antérieure, elle remue également le membre lié. La grenouille devient peu à peu insensible¹ dans les trois membres intacts, c'est-à-dire que, lorsqu'on pince ses pattes, elle ne remue pas ; mais il en résulte des mouvements dans la patte liée.

A deux heures et demie, on a les mêmes phénomènes ; à deux heures quarante minutes, quand on pince la patte postérieure intacte, aucun mouvement ne se manifeste. Mais quand on pince les pattes antérieures, on a des mouvements dans la patte postérieure liée.

Au bout d'un certain temps de repos lorsqu'on pince la patte postérieure intacte, on observe des mouvements dans la patte postérieure liée ; - quand on remue la plaque de liège sur laquelle la grenouille est fixée, il survient des mouvements dans la patte liée. On observe alors une différence de teinte singulière dans la peau de la grenouille : la peau de la patte liée est d'une couleur plus claire que celle du reste du corps.

On laisse alors reposer la grenouille pendant un quart d'heure, et après ce temps, quand on vient à pincer successivement les trois pattes empoisonnées, on a toujours des mouvements dans la patte liée, non empoisonnée.

Le 7 décembre, à onze heures du

1. Erreur de terminologie qui nous paraît particulièrement instructive. N'est-il pas curieux de trouver l'adjectif "insensible" dans la description du phénomène qui servira précisément à prouver la persistance de la sensibilité ? Le terme s'est déjà glissé dans les notes de Leconte. Certes, il n'y a aucun malentendu possible, car la signification de ce terme dans ce cas concret est immédiatement expliquée, mais le besoin de cette explication est déjà un symptôme du malaise éprouvé par l'auteur de ce texte. Si le but de l'expérience avait été la démonstration du fait que le curare n'abolit pas la sensibilité, jamais le terme "insensible" n'aurait été utilisé pour désigner "sensible mais privé des moyens d'expression". L'erreur de terminologie confirme donc que l'attention de l'expérimentateur a été fixée sur un autre problème, celui de la conservation de l'irritabilité musculaire.

contractiles mais les mouvements sont plus faibles que pour l'autre patte. Ainsi la contractilité persiste plus longtemps dans les membres où le curare a agi.

Le 9 décembre, la patte liée ne réagit plus ; le muscle est dénudé. Sous le galvanisme, l'autre patte dénudée réagit très énergiquement.

Le 10 décembre, mêmes phénomènes. Le 11 décembre, mêmes phénomènes. Le 12 décembre, mêmes phénomènes moins intenses.

Le 15 décembre, il n'y a plus rien du tout."

matin, il n'y a plus de mouvements dans la patte liée quand on pince les autres. On découvre les muscles du mollet sur les membres postérieurs droit et gauche ; on excite par la pince électrique, et on constate une contraction très évidente et à peu près égale dans les deux membres.

On conserve la grenouille dans une assiette, sous une cloche, dans l'amphithéâtre ; la température est de 8 à 10 degrés.

Le 8 décembre les muscles des mollets sont contractiles ; mais les muscles du côté de la patte liée le sont plus faiblement que ceux du côté où le curare a agi.

Le 9 décembre, le muscle du mollet de la patte liée n'est plus excitable au courant électrique ; l'autre réagit très énergiquement encore sous un courant de même intensité.

Le 10, les mêmes phénomènes continuent. Le 11, également ; - le 12, la contractilité du membre empoisonné existe encore, mais faible.

Le 15, toute trace de contractilité a disparu.

Nous voyons, dans cette expérience, le même résultat qui s'est produit sur une grenouille un peu moins vivace : la contractilité a duré pendant six jours dans le membre empoisonné, tandis qu'au bout de trois jours elle avait disparu dans le membre non empoisonné.

Quelle pourrait être la cause de cette durée plus considérable de la contractilité musculaire dans les muscles empoisonnés par le curare ? Est-ce l'effet du poison lui-même, ou bien la possibilité qu'ont ces muscles de recevoir encore du sang, grâce à la persistance des battements du cœur, et à la possibilité, peut-être, de la respiration cutanée de ces animaux ? Car ici les muscles non empoisonnés ne recevaient

"Troisième grenouille. On lie la jambe postérieure gauche, sauf le nerf. A 3 h 43 min., empoisonnée par le curare.

Le 7 décembre, elle ne donne plus de mouvements. On découvre les muscles du mollet ; on excite par la pince électrique ; on a des mouvements dans les deux.

Le 8 décembre, les muscles du côté lié sont encore contractiles mais moins fortement que dans le membre opposé. Ainsi la contractilité persiste plus longtemps dans les membres où le curare a eu son effet.

Le 9 décembre, dans la patte liée, sous l'effet du galvanisme, il y a de faibles contractions. Dans l'autre patte, mouvements énergiques, ainsi que dans les autres muscles.

Le 10 décembre, mêmes phénomènes, sauf que l'on ne trouve plus de contractions du tout dans la patte liée. On découvre le coeur qui bat encore. Il exécute 14 pulsations par minute. On l'enlève.

Le 11 décembre, on ne trouve plus de contractions. Ainsi la privation du sang a déterminé la mort totale. Le 12 décembre, morte."

plus de sang, tandis que les autres continuaient à en recevoir."

"Pour examiner cette question, nous avons fait l'expérience suivante :

[Troisième grenouille.] Le 6 décembre 1854, on lie encore la patte postérieure gauche d'une grenouille, sauf le nerf. L'animal est empoisonné par le curare.

Le 7, l'animal ayant été conservé, comme les autres, sous une cloche et à la même température, on découvre les muscles des mollets dans les deux membres. On constate qu'il y a des contractions énergiques des deux côtés.

Le 8, les muscles sont encore contractiles dans les deux membres, mais plus faiblement dans le membre lié que dans l'autre.

Le 9, mouvements énergiques dans la patte empoisonnée, mouvements à peine sensibles dans la patte préservée.

Le 10, mouvements énergiques dans la patte empoisonnée, absence complète de contractions dans la patte liée.

On découvre le coeur, qui bat encore on l'enlève de manière à empêcher la circulation dans les muscles.

Le lendemain 11, il n'y a plus de contractions du tout, ni dans le membre empoisonné ni dans l'autre. Il semble donc que, dans cette expérience, l'ablation du coeur, en empêchant le sang d'aller dans les muscles, ait fait cesser leur contractilité, puisque, dans les expériences précédentes, nous avons vu la contractilité durer une fois plus dans les muscles empoisonnés que dans les muscles non empoisonnés. Ici, il n'en a pas été de même, puisque, dès le lendemain, la contractilité musculaire a disparu après l'ablation du coeur.

Il semblerait donc résulter de là que le curare conserverait la contrac-

"Quatrième grenouille. Le 6 décembre on avait détruit une partie de la moelle épinière. Le 10, on la détruit complètement.

Le 12, elle est encore contractile.

Le 15, mouvements dans les membres postérieurs, mais il n'y en a plus dans les membres antérieurs."

tilité musculaire en conservant plus longtemps les mouvements du coeur. Toutefois, nous verrons plus tard si cette cause est la seule.

Nous avons encore fait une dernière expérience, pour savoir si la destruction des centres nerveux avait une influence sur la durée de la contractilité."

Quatrième grenouille. Le 6 décembre 1854, on détruit une partie de la moelle épinière à une grenouille.

Le 10, on s'aperçoit que la moelle épinière n'est pas complètement détruite. - On la détruit alors complètement.

Le 12, les muscles sont encore contractiles sous l'influence du galvanisme.

Le 15, ils le sont encore, mais surtout dans les membres postérieurs ; les contractions ont à peu près disparu dans les membres antérieurs.

Il faudra répéter cette expérience pour être autorisé à en tirer des conclusions nettes.

Sous l'influence du curare, il y a donc abolition de toute manifestation nerveuse.

Il y aura cependant lieu, dans cet anéantissement fonctionnel, de distinguer deux effets bien différents, et qui ne se produisent pas en même temps. L'innervation n'est pas détruite en masse. La motilité et la sensibilité ne disparaissent pas toujours en même temps..."

Une lecture attentive de ces deux procès-verbaux nous révèle que, lors de ces expériences, Claude Bernard n'avait qu'un seul souci : prouver que "l'action du curare augmente la persistance de la contractilité musculaire" et étudier les conditions de l'exagération et de la perte de cette dernière. En ce qui concerne l'action du curare sur le système nerveux, ces expériences ne représentent aucun véritable progrès par rapport à

l'expérience du 11 mars 1853. "Les nerfs moteurs seuls sont affectés et les sensitifs conservés", cette remarque capitale se trouve en marge du récit et non dans les conclusions ; l'allusion à ce phénomène est faite une seule fois et cela dans une phrase qui connaît déjà l'avenir et qui, par conséquent, ne peut pas avoir été rédigée sous cette forme en décembre 1854. De plus, la conclusion de la quatrième expérience est en nette contradiction à la fois avec cette phrase et avec les idées de Bernard au moment où il fit imprimer son compte rendu. "Sous l'influence du curare - conclut Bernard - il y a donc abolition de toute manifestation nerveuse." A ce moment-là, le curare est encore censé agir sur la sensibilité, mais "la motilité et la sensibilité ne disparaissent pas toujours en même temps", les propriétés nerveuses ne sont pas anéanties "en masse", la disparition de la motricité précède celle de la sensibilité.

Les expériences du 6 décembre 1854 seront considérées comme "cruciales", car elles trancheront la question de la localisation de l'action du curare. Elles méritent cette épithète¹ dans la perspective des événements à venir et non pas dans celle du raisonnement expérimental qui, historiquement, leur fut propre.

C'est seulement ainsi que nous pouvons expliquer une déclaration de Bernard, laquelle a beaucoup intrigué ses amis, puis ses historiens : dans une leçon du 27 février 1855, publiée dans le courant de cette même année², il avait encore affirmé d'une manière très décidée que le curare "jouit de la propriété d'anéantir complètement le système

1. Dans son Introduction (1865, p. 98), Bernard considère la contre-épreuve comme le vrai experimentum crucis. Pour éviter toute discussion sur le statut épistémologique de l'expérience dite cruciale, nous utilisons ici ce terme avec l'acception qui, à plusieurs reprises, fut celle de Bernard lui-même : "cruciale" est l'expérience qui fait emporter la décision dans le choix d'une théorie en lui donnant la préférence sur d'autres théories possibles.

2. C'est la première publication de Bernard sur le curare qui soit postérieure aux expériences de 1853-1854.

nerveux et cérébro-spinal¹". Nous avons déjà cité cette phrase car elle se rapporte aux recherches bernardiennes sur la glycosurie curarique. Nous avons montré qu'elle exprime les convictions de Bernard, formulées en 1851 et reprises, en 1855, presque textuellement d'après d'anciennes notes. Toujours est-il que Bernard n'avait pas encore senti le besoin de modifier ce texte. La Notice accompagnant sa candidature à l'Académie des Sciences, rédigée en juin 1854, ne comporte, dans la partie qui concerne les découvertes et les idées sur le curare, absolument aucun changement par rapport à la Notice de 1850.

Cette fois-ci, le 26 juin 1854, Bernard est élu membre de l'Académie des Sciences². En mai de cette année, il avait inauguré son enseignement comme professeur à la Sorbonne. Tout cela pour dire qu'un revirement se produisait dans la vie de Bernard et que, dans l'avenir, il allait être de plus en plus chargé d'instruire les autres et gêné dans son travail par les inconvénients de la célébrité. Sur le plan de l'expérimentation, sa principale préoccupation, au moins jusqu'en septembre 1855, ne fut point la toxicologie mais plutôt la physiologie des glucides. En réponse aux attaques de Louis Figuiet, il inventa la célèbre expérience du foie lavé et découvrit le glycogène. Les recherches sur le curare continuèrent en sourdine. Une étude sur la manière dont se font l'osmose et les échanges gazeux à travers la peau des grenouilles³, lui fit comprendre pourquoi ces animaux se prêtent si bien aux expériences sur le curare. Une partie importante de leur respiration se faisant par les téguments, cette fonction n'est pas abolie par la paralysie des muscles. Alors Bernard refit des expériences sur des chiens, qu'il curarisa et sur lesquels il pratiqua la trachéotomie et l'insufflation artificielle. Il étudia ainsi les modifications de l'irritabilité musculaire, la glycosurie curarique et - chose possible seulement sur les homéothermes - les variations de la température du sang dans

1. BERNARD, Leçons de physiologie expérimentale... (1855), vol. I, p. 349.

2. Claude Bernard obtint 42 suffrages sur 51 possibles, mais il faut dire que son adversaire le plus important, Longuet, avait préféré se désister au dernier moment.

3. Voir C.R. Soc. Biol., 1854, p. 72.

les divers vaisseaux du corps .

"Leçons sur les effets des substances toxiques" (1856)

La mort de Magendie en octobre 1855 laissa vacante la chaire de Médecine expérimentale au Collège de France. Sûr de sa nomination, Bernard passa l'hiver 1855/1856 à préparer son premier cours officiel au Collège, c'est-à-dire reprendre et repenser ses anciennes expériences sur l'oxyde de carbone, sur le curare et sur les autres agents toxiques considérés maintenant "comme des espèces d'instruments physiologiques plus délicats que nos moyens mécaniques et destinés à disséquer, pour ainsi dire, une à une les propriétés des éléments anatomiques de l'organisme vivant²". La structure du cours de 1856 dévoile que cette idée d'envisager les poisons comme des scalpels chimiques dérive de l'étude des phénomènes qui caractérisent l'intoxication par l'oxyde de carbone. C'est grâce à ses premières recherches sur ce gaz que Bernard a saisi toute la portée théorique et pratique des expériences sur le curare permettant de dissocier les fonctions du muscle de celles du nerf. On comprend donc mieux la longue période de latence qui sépare les premières expériences sur le curare de leur exploitation scientifique. Et l'histoire se répète dans une seconde phase : c'est grâce à la reprise des investigations sur l'oxyde de carbone que la signification des expériences sur des animaux partiellement curarisés s'éclaire d'une lumière nouvelle et que Bernard prend pleinement conscience de sa découverte. C'est seulement à ce moment que le physiologiste parisien conçoit vraiment que le curare dissocie, par son action chimique, la motricité de la sensibilité.

La première mention publique de cette seconde découverte de Claude Bernard figure non pas dans ses propres discours, leçons ou publica-

1. Par exemple, les expériences du 26 février 1856 (Ms. 8c, p. 105-106). Voir GRMEK, Poisons de flèches, p. LXXVIII.

2. BERNARD, "Avant-propos" des Leçons sur les effets... (1857).

tions mais dans un article de Vulpian. Devenu secrétaire de la Société de Biologie, Vulpian entretenait régulièrement cette Société de ses travaux et ainsi, en avril 1856, il présenta une communication ayant trait à la poursuite de ses investigations sur le curare¹. Vulpian rectifia quelques-unes de ses remarques de 1854 sur la prétendue différence entre les symptômes de l'intoxication par la voie digestive et ceux de l'empoisonnement à travers une lésion. Il fit deux observations nouvelles. La première concerne "la résurrection des grenouilles empoisonnées par le curare" : des grenouilles curarisées au point de paraître complètement mortes peuvent renaître à la vie après une léthargie qui dure environ une semaine. Cette résurrection est spontanée mais, pour qu'elle réussisse, il faut régulièrement humecter l'animal et maintenir sa température à un degré convenable. "Pendant tout le temps que dure cette léthargie - déclare Vulpian - les nerfs n'ont plus, je viens de le dire, leur motricité. D'après des expériences de M. Bernard, à qui d'ailleurs on doit aussi la connaissance de ce premier fait², la sensibilité est conservée, mais cette sensibilité est muette ; elle a perdu tous ses moyens d'expression³".

Seconde observation de Vulpian : les coeurs lymphatiques de la grenouille réagissent à la curarisation en cessant de battre. Ils diffèrent en cela du coeur sanguin. Vulpian a entretenu Bernard de cette particularité des coeurs lymphatiques et l'illustre maître lui "a dit qu'il avait fait la même observation et qu'il l'avait signalée dans son cours⁴".

Sans doute, c'est également par une communication personnelle que Bernard a mis Vulpian au courant de sa découverte concernant les rapports entre la curarisation et la sensibilité. En avril 1856, le cours

1. Cette communication est publiée dans le n° 31 du 26 juillet de la Gazette médicale de Paris. Voir VULPIAN, "Résurrection des grenouilles empoisonnées par le curare ..." (1856).

2. C'est-à-dire de la perte de la motricité.

3. VULPIAN, "Résurrection des grenouilles..." (1856), p. 488.

4. Ibid., p. 489.

au Collège de France sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses en était déjà à la quatorzième leçon, mais Bernard n'y avait pas encore abordé l'intoxication par le curare.

Il ne tardera pas à le faire. Les onze leçons, de la 16^e à la 27^e, qui s'échelonnent du 7 mai au 18 juin 1856, sont presque entièrement consacrées au curare. En fait, c'est la première présentation systématique et cohérente de tout ce que Bernard avait jusqu'alors trouvé en étudiant le poison américain. Les leçons portent l'empreinte d'un effort soutenu de systématisation conceptuelle et d'encadrement pédagogique des découvertes les plus variées, effort qui nous paraît très caractéristique pour cette période de la vie de Bernard.

Les trois premières leçons de cette série forment une sorte d'introduction générale aux problèmes physiologiques du curare. Bernard y retrace l'historique, décrit les effets du poison de flèches observés par les voyageurs, les naturalistes et les expérimentateurs anciens, relate ce que l'on sait de certain sur la préparation du curare et discute la question de l'origine du principe toxique¹.

Nous avons déjà mentionné et examiné les sources d'information dont Bernard s'est servi dès le début de ses propres recherches sur le curare. Il faut en ajouter une nouvelle : la relation de Francis de Castelnau (1812-1880), explorateur français qui, de 1843 à 1847, avait conduit une expédition scientifique dans les parties centrales de l'Amérique du Sud². Bernard cite le témoignage de F. de Castelnau, lequel, comme jadis Humboldt, avait pu être présent à une cérémonie de préparation du curare par les Indiens habitant les rives de l'Ambyaca (dont le nom veut dire "rivière du venin"), affluent du Marañon. D'après cet explorateur, le curare est obtenu par décoction des tronçons de deux lianes.

1. BERNARD, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses (1857), p. 238-256.

2. CASTELNAU, Expédition... (1850-1859), 14 volumes ; les informations sur les poisons de flèches se trouvent surtout dans le vol. 5 (1851).

"On peut - écrit Castelnau - avaler impunément de petites portions de ce venin ; mais à de grandes doses, il tue instantanément. Les exhalaisons qui s'en échappent ne sont pas dangereuses." Les deux lianes toxiques, apportées à Paris, furent déterminées par Weddell comme appartenant à des espèces nouvelles de deux genres connus : Cocculus toxiferus et Strychnos Castelnacana¹.

Bernard avait obtenu de Hugh A. Weddell (1819-1877), naturaliste revenant en France de l'expédition aux régions sauvages de l'Amérique, un paquet de sarments d'une liane employée par les indigènes pour la préparation du curare. Dans sa leçon du 7 mai 1856, Bernard déclare qu'il se servira de ces sarments "pour en obtenir l'extrait". Alors, dit-il "nous verrons si cet extrait constitue un poison végétal qu'on puisse avaler impunément²". Le résultat positif d'une telle expérience "serait fort curieux". Visiblement, Bernard est encore loin d'avoir une certitude sur la nature purement végétale du curare. L'idée d'un "venin végétal" lui paraît plutôt surprenante.

Après avoir décrit le curare de commerce (qui est "une matière d'apparence résineuse, d'un brun noirâtre, ressemblant assez pour l'aspect à de l'extrait de jus de réglisse"), constaté la différence entre le curare vendu dans de petits pots d'argile et celui conservé dans lesalebasses (le premier viendrait surtout des bords de l'Amazonie et le second des parties méridionales du Brésil), puis montré que le curare résiste à la chaleur et que son principe actif est soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans les liquides naturels de l'organisme (la salive, le sang, le suc gastrique, etc.), Claude Bernard rappelle les procédés inventés par Boussingault et Roulin et par Pelletier et Petroz pour isoler la "curarine". Bernard sait que la substance obtenue jusqu'alors par les chimistes et se présentant sous la forme d'une masse solide et transparente, de réaction alcaline et donnant des sels non cristalli-

1. CASTELNAU, Op. cit., t. 6 (1851), Voir WEDDELL, Notice ... (1856).

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 255.

sables, ne peut pas être le principe chimiquement pur, la vraie curarine¹.

Comment savoir si un extrait de curare contient une quantité importante de principe actif ? En l'absence d'un réactif chimique démontrant de manière spécifique la présence de ce principe dans un mélange, Bernard conçoit la possibilité et l'utilité d'un test biologique. "Les chimistes - dit-il - qui ont isolé la curarine ne paraissent pas en avoir examiné les propriétés physiologiques. Le meilleur réactif cependant pour reconnaître si elle renferme bien le principe du curare est assurément la vie, et pourtant c'est peut-être le seul qui n'ait pas été essayé²." Remarquons que Bernard propose aux chimistes seulement un test biologique qualitatif. Il n'a pas encore l'idée d'un test permettant, à l'aide des expériences graduées sur les animaux, le dosage d'un principe chimique dans un mélange.

En décrivant les substances qui détruisent le curare ou s'opposent à son action, Bernard cite et commente les travaux alors tout récents de Brainard, Greene et Reynoso, puis remonte en arrière pour parler sérieusement du tabac de Monardes et avec un certain amusement des récits de Gumilla, de La Condamine et de Bancroft. Pour réfuter l'affirmation de Gilius, d'après laquelle les Indiens jugeraient de l'efficacité d'un spécimen de curare en observant son action toxique sur de jeunes arbres, Bernard a - dit-il - "souvent répété cette épreuve en implantant des flèches empoisonnées sur le tronc de jeunes arbres, de rosiers, de plantes herbacées", sans jamais obtenir d'effets néfastes³. En mettant dans un tube de la levure de bière, du sucre et du curare, Bernard démontre que ce dernier n'empêche pas la fermentation⁴.

En conclusion, dit Bernard, "les récits des voyageurs et les recherches des chimistes ont laissé une grande incertitude et sur sa provenance et sur sa composition immédiate"⁵. Quant à la question physiologique, la

1. Ibid., p. 257-260.

2. Ibid., p. 261.

3. Ibid., p. 265.

4. Ibid., p. 266.

5. Ibid., p. 267.

situation - toujours d'après Bernard - est pire, car on n'est guère allé au-delà de l'observation que le curare empoisonne lorsqu'il est déposé dans une plaie, tandis qu'il peut être avalé sans danger. La première partie de la leçon du 16 mai 1856 comporte l'évocation des anciennes expériences sur le curare. Après un très bref rappel des travaux de Gilius, de La Condamine, de don Ulloa, de Bancroft et de Brodie, Bernard cite en détail les expériences de Waterton.

Dans la seconde partie de cette leçon, Claude Bernard, pour la première fois, rend publics les résultats de ses propres expériences de 1844. La leçon s'achève sur la constatation que "ces premières expériences nous ont fourni deux résultats principaux, qui sont, d'une part, l'innocuité de la substance ingérée par la bouche, qui ne semble cependant pas générale pour toutes les membranes muqueuses, puisque, par le rectum, nous avons obtenu des résultats différents. Nous avons vu, d'autre part, que le curare agissait profondément sur le système nerveux¹". Certes, les expériences en question apportent beaucoup plus que ces deux résultats. Autrement elles ne feraient que confirmer ce qu'on savait déjà pertinemment avant le début des recherches bernardiennes sur le curare. Mais le professeur sacrifie ici à la pédagogie, ménage ses effets et tient son auditoire en haleine.

La leçon du 21 mai 1856 est, dans l'essentiel, la répétition du mémoire de 1850. Elle est entièrement consacrée aux questions relatives à l'absorption du curare. Une expérience mise au point déjà en 1849, est maintenant répétée à la plus grande satisfaction du public : "Chez un chien auquel nous avons pratiqué une fistule à l'estomac, nous avons fait avaler des fragments de curare avec ou sans aliments ; puis retirant, au bout de quelque temps, du suc gastrique, nous avons reconnu que ce suc avait toutes les propriétés mortelles d'une dissolution de curare. On a alors sous les yeux ce singulier spectacle d'un chien qui

1. Ibid., p. 280-281.

porte dans son estomac, sans en sentir aucune atteinte, un liquide qui donne la mort instantanément quand on l'inocule aux animaux qui se trouvent autour de lui¹". On s' imagine facilement ce qu'il pouvait y avoir de fascinant dans un tel spectacle.

Les conclusions de cette leçon ne sont pas tout à fait celles qu'on lit dans le mémoire de 1850. Entre-temps, Bernard s'est rendu compte que la muqueuse gastrique n'est pas aussi réfractaire à l'absorption du curare qu'il l'avait cru tout d'abord. "S'il est vrai - déclare Bernard - que nous ayons pu impunément injecter dans l'estomac d'un chien en digestion 4 ou 5 centimètres cubes d'une dissolution concentrée de curare sans produire le moindre accident, je dois dire que les choses ne se passent pas de même chez un animal à jeun²." L'expérience sur un chien privé de nourriture depuis un certain temps, montre que "l'ingestion du curare par le canal intestinal n'est pas innocente d'une manière absolue".

Recherches sur l'action du piscicide barbasco

La leçon du 23 mai 1856 comporte tout d'abord une longue digression. Claude Bernard y raconte comment F. de Castelnau et Weddel ont assisté, sur un lac de l'Orégon, à la pêche au barbasco, racine vénéneuse qui tue les poissons. Ayant lui-même observé que les poissons meurent dans l'eau contenant du curare en dissolution, Bernard se posa la question de savoir "si le barbasco n'avait pas agi à la manière du curare et s'il pouvait se trouver dans les végétaux des matières exotiques analogues à celles que contient le curare". Nous avons donc, dit Bernard, "prié M. Weddell de vouloir bien nous donner du barbasco pour étudier comparativement l'action de ces deux substances³".

Le terme barbasco (dérivé du latin verbascum) désigne plusieurs

1. Ibid., p. 283.

2. Ibid., p. 290-291.

3. Ibid., p. 294-297.

plantes européennes et américaines différentes les unes des autres du point de vue de la systématique botanique, mais qui ont en commun la propriété d'énivrer ou de tuer les poissons. La fameuse pêche sur le lac de l'Orégon fut faite, paraît-il, à l'aide de racines de Jacquinia armillaris. Ne disposant d'aucun spécimen de Jacquinia, Weddell remit à Bernard un paquet de la liane Serjania lethalis A.S.H. dont l'écorce sert de poison de pêché aux Indiens de l'Amérique tropicale.

C'est entre le 15 et le 20 mai 1856, c'est-à-dire pendant la semaine précédant sa leçon sur ce sujet, que Bernard utilisa la plante de Weddell pour étudier le mécanisme de son action sur les poissons¹. Il mit 20 grammes d'écorce de Serjania lethalis à macérer à froid dans un litre d'eau, puis il plaça une épinoche dans un quart de litre de ce liquide. Le poisson resta immobile, respira très lentement, rejeta l'eau au lieu de l'aspirer, la respiration s'arrêta, l'animal succomba. Bernard trouva curieux que l'épinoche mort tombât d'abord au fond de l'eau au lieu de venir à la surface. L'expérience fut répétée sur de petites truites et de petites anguilles. Elles souffrirent d'un arrêt typique de la respiration et moururent de la même manière que l'épinoche.

Une petite truite fut comparativement empoisonnée par le curare. Cette truite s'immobilisa progressivement mais sa respiration ne parut pas s'arrêter ; l'animal mit plus de temps pour périr qu'un autre de la même espèce et de la même taille placé dans l'eau où avait trempé l'écorce du Serjanis².

Les grenouilles ne souffrirent aucunement de l'exposition à cette dernière substance. Même une injection dans leur tissu cellulaire n'eut aucun effet nuisible. Toutefois, les parties des grenouilles qui furent en rapport avec cette eau paraissaient "comme tannées". D'après cela - déclare Bernard - "nous avons pensé que cette liane agissait tout autrement que le curare, et seulement par l'énorme quantité de tannin

1. Le compte rendu original de ces expériences se trouve dans le Ms. 8d, p. 50-51.

2. Ms. 8d, p. 51.

qu'elle renferme... Cette substance tannerait en quelque sorte les branchies des poissons et les empêcherait ainsi de respirer. Pour savoir si cette vue avait quelque valeur, nous avons varié l'expérience avec du tannin ; les résultats ont été les mêmes. Cette fois encore, les poissons ont péri avec des symptômes analogues, et les grenouilles n'en ont pas paru incommodées¹."

Chez les poissons, dit Bernard, l'absorption de curare ne se fait pas par la peau, comme cela arrive dans certaines conditions chez les grenouilles, mais exclusivement par les branchies, c'est-à-dire par la muqueuse respiratoire. Voulant absorber par la même voie les particules de tannin, les poissons meurent dans ce cas par "un empoisonnement mécanique, qui, agissant sur le tissu des branchies, les empêche de fonctionner".

Les conclusions de Bernard sont ingénieuses mais fausses. Il s'est trompé. La substance responsable de la mort de son épinoche et de ses petites truites n'est point le tannin ; le mode d'action de cette écorce piscicide n'est pas une simple asphyxie mécanique. Les chimistes du XX^e siècle ont isolé de l'écorce de toutes les espèces du genre Serjania ainsi que des racines de Jacquinia et de plusieurs autres végétaux une substance particulière, la roténone, qui s'est révélée très toxique pour les poissons et pour les insectes. Une solution de 75 milligrammes de cette substance pour 100 litres d'eau, soit un treize-millionième, tue les poissons rouges en deux heures environ. Après une phase d'excitation du système nerveux central, les poissons meurent par arrêt respiratoire. Pour les animaux à sang chaud, la roténone n'est pas nocive, sauf dans le cas d'une introduction directe dans la circulation du sang ou cette substance agit comme un poison paralysant².

1. BERNARD, Op. cit., p. 298-299.

2. Nous remercions les professeurs Théodore Monod et Roland Portères du Muséum national d'Histoire naturelle de nous avoir très aimablement communiqué des renseignements sur la pêche par les plantes vénéneuses et sur les substances piscicides. A propos de ce sujet, voir ERNST, Sur le el embarbascar (1881) ; CHEVALIER, "Les plantes à roténone" (1937) ; PERROT, Matières premières usuelles du règne végétal (1943-1944), t.II, p. 1284-1286 et 1447-1448 ; PRATT-YOUNGKEN, Pharmacognosy, 2e éd. (1956), p. 595-598.

Dans les expériences de Bernard, l'arrêt de la respiration des poissons empoisonnés correspond parfaitement aux connaissances actuelles sur le mécanisme de l'action ichtyotoxique de la roténone. Etonnant nous paraît aujourd'hui seulement le résultat de la contre-épreuve de Bernard. Pour obtenir les mêmes résultats avec du tannin, il dut utiliser une solution impure de ce dernier.

En ce qui concerne la question qui est à l'origine de toute cette expérimentation sur les poisons de pêche, Bernard a vu juste et ne s'est pas laissé abuser par son hypothèse de départ. "On voit - écrit Bernard - que l'action de cette liane n'est pas du tout ce que nous avions supposé¹". Le barbasco n'est pas une sorte de curare.

Dans une autre circonstance, Bernard avait déjà eu l'occasion de montrer qu'une liane vénéneuse américaine ne contient probablement pas de substance curarisante. D'après Martius, le poison des Ticunas était préparé à partir d'une Ménispermacée, le Cocculus Amazonum. Le savant allemand avait publié la première description de cette plante et en avait apporté des spécimens en Europe, ce qui avait permis à J.E. Herberger la découverte d'un principe chimique "analogue à la picrotoxine²". Or, Bernard s'était procuré une branche de ce Cocculus³ et, le 24 mai 1852, il en avait obtenu, par ébullition, filtration et évaporation, un extrait brunâtre⁴. Placé sous la peau de la cuisse d'un moineau, un morceau de cet extrait produisit des troubles assez graves mais non mortels et, de toute manière, très différents des effets habituels du curare⁵.

Enfin, la leçon du 23 mai 1856 contient l'exposé des anciennes expé-

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 299.

2. HERBERGER, "Ueber das Urari-Sipo..." (1830), p. 353-367.

3. Il ne faut pas confondre ce spécimen de Cocculus Amazonum avec les lianes du même genre (C. toxiferum) que Bernard reçut plus tard de Weddell.

4. Voir Ms. 7 j, p. 38.

5. BERNARD, Op. cit., p. 300.

riences bernardiennes sur les conditions du passage des molécules de poison à travers la membrane gastrique placée dans un endosmomètre. La nouveauté consiste dans les considérations sur le rôle de l'épithélium, lequel, par son activité sécrétoire, empêcherait l'absorption du curare. Cela permet à Bernard d'expliquer pourquoi "les animaux à jeun résistent le moins à cet empoisonnement par le curare"¹.

Démonstration magistrale de l'action locale
et sélective du curare

Dans la leçon du 28 mai 1856, Claude Bernard commence à examiner les systèmes organiques sur lesquels pourrait agir le curare². Sa démonstration est conduite d'une manière qui se veut rigoureuse, par la méthode d'élimination successive. Bernard montre d'abord que le curare ne modifie pas le sang et ne le rend pas impropre à remplir son rôle physiologique³. La preuve est fournie par trois tests parallèles in vitro, calqués sur le modèle des expériences sur l'intoxication oxycarbonée. On agite : 1) vingt centimètres cubes de sang normal avec cent centimètres cubes d'air ; 2) la même quantité de même sang additionnée d'une solution concentrée de curare avec cent centimètres cubes de même air ; 3) la même quantité de sang normal avec un mélange de cent centimètres cubes d'air et de 6/100 d'oxyde de carbone. Les sangs des épreuves n°1 et n°2 se comportent exactement de la même manière en ce qui concerne l'absorption d'oxygène et l'exhalation d'acide carbonique⁴. A l'examen

1. Ibid., p. 302-303.

2. Ibid., p. 305 et suivantes. Les leçons de Bernard du 28 mai au 13 juin 1856 ont été récemment publiées en version anglaise par BURNAP et LITTLE, The Flying Death (1968).

3. C'est le résultat des recherches nouvelles conduites in vitro et in vivo (Ms. 8d, p. 45-49 et 53-60). Dans le mémoire de 1850, Bernard affirmait encore que le sang des animaux tués par le curare est noir, se coagule difficilement et perd souvent la propriété de devenir rutilant au contact de l'air.

4. Cette expérience a été faite pour la première fois le 20 mai 1856. Le compte rendu original se trouve dans le Ms. 8d, p. 53-56.

microscopique, le sang d'un animal empoisonné par le curare ne présente aucune modification¹.

L'action du curare sur le système circulatoire est - d'après Bernard - très peu marquée. Le fait que la respiration artificielle sauve la vie d'un animal curarisé, représente déjà une indication qu'il n'y a ni altération chimique du sang, ni dérangement grave de la circulation. Un peu avant le début de sa leçon, Bernard empoisonne un chien. Il le montre à ses auditeurs pendant le cours, attire l'attention sur la perte du réflexe cornéen, les difficultés de la respiration, les tressaillements des muscles et l'abattement général du pauvre animal. Une immobilité complète s'installe, mais le coeur du chien bat toujours. Un manomètre, introduit dans la carotide, indique que la pression artérielle atteint, pendant la systole, environ 80-100 millimètres de mercure. C'est une pression moindre que dans l'état de santé, mais la fréquence du pouls et la pression sont meilleures que ce que laisserait supposer l'état de mort apparente de l'animal².

Chez les grenouilles, dit Bernard, il y a cinq coeurs : un coeur sanguin qui n'est pas arrêté par la curarisation et quatre coeurs lymphatiques qui, sous "l'influence du curare, meurent immédiatement"³.

La seconde moitié de la leçon du 28 mai est consacrée à une question fondamentale : Bernard y entreprend l'analyse des effets du curare sur les nerfs et les muscles. Le curare, dit-il, "abolit les propriétés du système nerveux avec une netteté qu'on ne retrouve dans les effets d'aucun autre poison. Il supprime physiologiquement ce système important sans porter directement atteinte à l'intégrité des autres, et permet ainsi de juger de ce que deviendrait l'organisme si, à un moment donné, les nerfs qu'il paralyse cessaient d'exister. Cette action du curare permet aussi de s'en servir pour analyser les propriétés des sys-

1. BERNARD, Op. cit., p. 306.

2. Ibid., p. 307-308.

3. Ibid., p. 310.

tèmes moteur et sensitif, et savoir si l'irritabilité musculaire et l'excitabilité nerveuse sont deux ordres de phénomènes distincts, ou s'ils peuvent être, théoriquement au moins, séparés l'un de l'autre et être envisagés isolément¹".

Déclaration capitale. Bien que placée en tête de la partie la plus originale de ce cours de Bernard, elle en résume déjà la déduction finale.

Bernard explique à ses auditeurs que "la strychnine et le curare agissent en sens exactement opposé ; le curare tue les nerfs de la périphérie au centre et la strychnine du centre à la périphérie. Si l'on coupe le nerf sciatique, par exemple, chez une grenouille et qu'on l'empoisonne par le curare, le nerf coupé perdra plus vite son irritabilité que les autres ; pour la strychnine, c'est l'inverse, le nerf coupé conservera bien plus longtemps ses propriétés²". Bernard a donc abandonné ses idées de 1847 sur le mode d'action de la strychnine (intoxication périphérique des nerfs sensitifs). Son goût pour des solutions élégantes, pour des antithèses parfaites et pour des affirmations ciselées sous forme d'aphorismes prend de plus en plus le dessus.

Le curare tuerait par la paralysie des nerfs. Or, les animaux curarisés souffrent souvent de frissons, de véritables convulsions. L'explication est vite trouvée : certains curares contiennent de la strychnine. Convaincu encore du parallélisme entre les ressemblances morphologiques et la composition chimique des plantes, Bernard ne veut pas croire que le vrai curare doive son activité à l'extrait d'une Strychnée. Il a obtenu de l'amiral Du Petit-Thouars quelques flèches polynésiennes empoisonnées par l'extrait d'une plante de cette famille ; comme il fallait s'y attendre, elles provoquaient chez les grenouilles des mouvements convulsifs, donc l'intoxication strychnique. Le curare, par contre, agit comme un venin animal.

1. Ibid., p. 311.

2. Ibid., p. 312.

Dans la suite de cette leçon, Bernard exécute les grenouilles par le curare, par un extrait de noix vomique et par décapitation ; il les prépare à la manière de Galvani et les excite à l'aide d'une pince bimétallique¹. C'est l'expérience bien connue qui, déjà dans la littérature scientifique de cette époque, porte le nom de Claude Bernard. Pour ne pas interrompre l'enchaînement du raisonnement de Bernard, rappelons le résultat de cette expérience : la galvanisation des nerfs lombaires et celle, directe, des muscles du train postérieur démontre que, chez une grenouille curarisée, l'irritabilité nerveuse (ou l'excitabilité) est complètement détruite et que, en même temps, l'irritabilité musculaire (ou contractilité) persiste et s'exalte². On pourrait objecter, dit Bernard, que l'augmentation de la contractilité chez les grenouilles curarisées est une illusion due aux variations individuelles. Pour se mettre à l'abri de cette cause d'erreur, Bernard lie l'aorte abdominale d'une grenouille et empoisonne une seule moitié de cet animal. En déclarant qu'il s'agit là d'"expériences faites il y a déjà longtemps", Bernard cite in extenso le compte rendu des recherches sur l'empoisonnement partiel réalisées dans son laboratoire en décembre 1854. C'est la première mention publique de ces fameuses expériences³.

Pour les physiologistes contemporains de Bernard, la leçon du 30 mai 1856 fut une sorte de révélation. Sans crainte de tomber dans l'exagération, nous pouvons lui accorder l'épithète de sensationnelle. En effet,

1. Il s'agit d'une petite pile voltaïque composée de fils de zinc et de cuivre enroulés autour d'un morceau de bois poreux et formant une "pince", c'est-à-dire ressemblant à la lettre U. Pour la faire fonctionner, il suffisait de l'immerger dans le vinaigre. L'idée de ce modèle de pile revient à Bernard qui l'a fait construire, vers 1849, par le fabricant parisien Pulvermacher. C'était un instrument simple et commode, mais son usage dans les expériences sur les animaux comportait un grave inconvénient : le courant galvanique, produit de cette manière, était assez faible. Sa puissance était très proche du seuil d'excitabilité musculaire. Si la galvanisation des nerfs donnait de bons résultats, l'excitation directe des fibres musculaires n'était pas assurée. Cela explique certaines expériences de Bernard dont les résultats nous paraissent aujourd'hui, à première vue, incompréhensibles.

2. BERNARD, Op. cit., p. 313-316.

3. Ibid., p. 317-325.

dans cette leçon, Claude Bernard : 1° confirme et généralise l'idée que "l'action toxique sur le système nerveux s'exerce par l'intermédiaire du sang" ; 2° affirme que "l'action toxique s'exerce sur les parties périphériques du système nerveux, et non sur les parties centrales" et prouve l'exactitude de cette proposition générale au moins dans le cas particulier de l'intoxication curarique ; 3° montre que le curare détruit seulement la motricité et qu'il n'est nullement un agent anesthésique ; 4° explique d'une manière magistrale que le poison agit "uniquement par sa quantité absolue à un moment donné" dans le sang et dans le lieu d'impact local ; enfin, 5° constate qu'on ne doit pas exprimer les doses d'un poison par kilogramme d'animal¹.

L'action périphérique du curare est démontrée par une expérience extrêmement simple². Deux muscles gastrocnémiens de grenouille ont été séparés du reste de l'animal ; un tronc nerveux d'environ 2,5 cm demeure attaché à chacun de ces muscles. Le tronc nerveux du premier muscle est trempé dans une solution de curare (placée dans un verre de montre), le muscle lui-même restant en dehors. L'excitation galvanique portée sur ce nerf détermine des contractions. Le second muscle est disposé de manière que la solution de curare le baigne entièrement. Cette fois-ci, c'est le tronc nerveux qui reste en dehors. L'excitation galvanique de ce nerf ne provoque plus aucune contraction des fibres musculaires. "Le nerf a donc - constate Bernard - perdu sa propriété excitatrice des mouvements, bien que son tronc n'ait pas été mis en contact avec le poison ; tandis que, dans l'épreuve précédente, il avait pu baigner dans la solution toxique sans perdre cette propriété. L'action du poison semble ainsi se propager des radicules nerveuses vers le tronc, mais non du tronc nerveux vers les radicules³".

1. Ibid., p. 326-337.

2. Nous n'avons trouvé aucune trace de cette expérience dans les manuscrits bernardiens. Toutefois, nous n'hésitons pas à la dater du printemps 1856.

3. BERNARD, Op. cit., p. 329.

Alfred Fessard, actuel professeur de neurophysiologie au Collège de France, suggère qu'à l'origine de cette expérience il y a peut-être un doute de Bernard à propos de l'action directe du curare sur les nerfs. Avec sa découverte que le curare n'attaque pas les nerfs sensitifs, Bernard a pu être impressionné au point de mettre en doute l'action directe de ce poison sur les nerfs moteurs¹. Cela ne nous paraît pas plausible. Les physiologistes actuels expliquent la conduction de l'influx nerveux par un modèle physico-chimique qui est essentiellement le même pour les fibres efférentes et les fibres afférentes. E. du Bois-Reymond, Eckhard et Vulpian défendaient déjà ce point de vue, mais Bernard professait une opinion bien différente. Pour lui, la motricité et la sensibilité étaient des propriétés fondamentalement distinctes l'une de l'autre. Dans le schéma bernardien, l'abolition d'une seule de ces deux propriétés n'avait donc absolument rien de surprenant ni de douteux.

La conclusion immédiate de l'expérience sur les deux muscles gastrocnémiens aurait dû être, écrit Fessard, que le poison altère une structure de jonction entre le nerf et le muscle. Il nous faut faire un effort, dit cet auteur, pour comprendre aujourd'hui pourquoi, à l'époque, une telle conclusion n'était pas évidente, même à Claude Bernard. Très pertinemment, Fessard s'étonne qu'une expérience si simple n'ait pas été faite tout au début des recherches sur le curare et que, par la suite, elle n'ait pas eu la première place dans la discussion sur l'action périphérique du curare. Il explique cela en rappelant que Bernard a été dominé par la notion d'unité organismique, ce qui l'aurait empêché de faire entièrement confiance aux observations sur les organes isolés et privés de leur milieu intérieur normal². Le curare aurait pu agir, par exemple, en modifiant les échanges gazeux dans les tissus.

En effet, Bernard se posa, dans son Cahier rouge, la question suivante :

1. FESSARD, "Claude Bernard and the physiology of junctional transmission" (1967), p. 110.

2. FESSARD, Op. cit., p. 111-112.

"Le curare enlève-t-il l'oxygène au sang en faisant faire plus de CO_2 , ce qui endort les extrémités des nerfs ? Injecter du curare dans une artère, et CO_2 , comparativement. Et voir si le nerf aura perdu son irritabilité¹."

Cette note fut rédigée entre 1857 et 1860. Elle est donc postérieure au cours de 1856 et aux expériences sur le sang auquel on a ajouté du curare. Nous avons ici un bel exemple montrant comment, dans les investigations de Bernard, rien n'est jamais définitivement réglé. Ce physiologiste remet en question chacune de ses affirmations, à condition qu'elle ne soit ni une simple relation des observations, ni un principe épistémologique.

Revenons à la leçon du 30 mai 1856. Après l'expérience sur les deux muscles gastrocnémiens, Bernard dénude la moelle épinière d'une grenouille et la trempe dans une solution de curare ; il n'obtient aucun effet sur l'irritabilité.

Chez un animal tué par l'éther, par asphyxie ou par décapitation, la sensibilité disparaît d'abord, et cela en s'évanouissant progressivement de la périphérie au centre, puis c'est la motricité qui se perd, peu à peu, mais la progression se faisant ici du centre à la périphérie. Le curare, dit Bernard, exerce une influence très particulière, car il conserve la sensibilité et fait perdre la motricité de la périphérie au centre, c'est-à-dire dans le sens qui est contraire à celui qu'on observe chez les animaux exécutés par un autre moyen².

Une solution très faible de curare est injectée dans la veine jugulaire d'un lapin vigoureux. Bernard montre que la paralysie s'installe progressivement : elle se manifeste d'abord dans le train postérieur, puis les extrémités antérieures s'immobilisent et la paralysie va en remontant ; la cinquième paire de nerfs crâniens conserve la dernière

1. BERNARD, Cahier de notes 1850-1860 (éd. GRMEK, 1965), p. 190.

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 330.

ses propriétés. Les nerfs thoraciques sont atteints avant le nerf phrénique ; souvent la respiration continue grâce aux mouvements du diaphragme, alors que les muscles respiratoires du thorax sont déjà paralysés¹.

Bernard déclare avec insistance que la mort provoquée par le curare est "réellement une mort sans lésion". Si l'animal survit jusqu'à l'élimination totale du poison, le rétablissement de la santé est complet. "En résumé, dit Bernard, le curare est un poison qui exerce une action passagère ; ses effets se manifestent sur le système nerveux périphérique, et gagnent ses ramifications centrales² ; la nature des phénomènes paralytiques semblerait prouver que les deux systèmes nerveux sont affectés. Mais nous avons déjà dit qu'il n'en est rien et que les nerfs moteurs sont les seuls affectés. L'action du poison n'atteint pas les organes musculaires ni glandulaires³".

Dans sa leçon du 4 juin 1856, Claude Bernard explique tout d'abord les difficultés auxquelles se heurte chaque expérimentateur qui veut étudier la sensibilité animale. Puisque la sensibilité à une excitation déterminée ne peut se traduire que par des mouvements, "l'expérience - dit Bernard - ne prouve la perte de sensibilité que s'il est bien établi que le mouvement n'a pas été perdu d'abord⁴". Or, c'est exactement ce qui se produit chez un animal curarisé. La paralysie des nerfs prive la sensibilité de ses moyens d'expression et, dans les conditions d'une intoxication simple et habituelle, il est impossible de savoir si l'animal paralysé est en même temps anesthésié ou non. Dans cette leçon Bernard déclare deux fois que, "déjà en 1854", il a insisté "ici", c'est-à-dire lors d'un cours au Collège de France, "sur cette spécialité d'action du curare⁵".

1. Expériences faites du 9 au 14 mai 1856. Voir Ms. 8d, p. 45-49. Commentaire dans BERNARD, Op. cit., p. 330-331. L'importance pratique de ces observations de Bernard est en particulier soulignée par THOMAS, Curare (1964), p. 63.

2. Ce passage montre clairement combien se trompent certains historiens des sciences qui attribuent à Bernard, et précisément pour l'époque de ses Leçons de 1856, l'idée d'une lésion exclusive des bouts périphé-

L'expérience sur la grenouille à laquelle on a lié l'aorte abdominale vers sa partie inférieure prouve avec certitude que le curare n'abolit pas la sensibilité. Ce poison "agit exclusivement sur le mouvement, et les nerfs du sentiment ne se paralysent ensuite que beaucoup plus tard par l'effet de l'asphyxie que le curare amène par cession des mouvements respiratoires¹". Les expériences du 6 décembre 1854 sont maintenant répétées devant un auditoire fasciné² : une grenouille ayant tous les nerfs moteurs curarisés, à l'exception de ceux du train postérieur, se sauve par un saut puissant de l'assiette sur laquelle elle est placée, et cela avec une immobilité parfaite des pattes antérieures et de la partie supérieure du tronc sur lesquelles porte l'excitation.

Bernard insiste sur ce phénomène de persistance des mouvements réflexes à la suite du pincement de la peau du membre curarisé, "parce que - dit-il - notre esprit établit sur lui toute la théorie de l'action du curare³".

Une expérience perfectionnée est faite pendant la séance du 4 juin, et cela de manière suivante : Bernard enlève le sacrum d'une grenouille, soulève les nerfs lombaires et passe sous eux un fil qui sert à comprendre dans une même ligature l'aorte, les structures lymphatiques, les veines, la peau et les muscles, bref tout le tronc de l'animal, à l'exception des huit nerfs lombaires. Ces derniers sont donc seuls à établir une communication entre la partie antérieure et la partie postérieure de la grenouille, et le curare, introduit sous la peau du dos, ne peut pas passer dans le train postérieur. Toute excitation portée sur la partie empoisonnée éveille néanmoins des mouvements réflexes

Suite des notes de la p. 460.
riques des nerfs moteurs ou même celle d'un blocage des rapports entre les nerfs et les muscles !

3. BERNARD, Op. cit., p. 332.

4. Ibid., p. 339.

5. Ibid., p. 339 et 342. Sans doute, Bernard se réfère à ses expériences du 6 décembre 1854.

1. Ibid. p. 341.

2. Plusieurs revues médicales de l'époque, aussi bien françaises qu'étrangères, ont publié des comptes rendus et des commentaires de ces expériences.

3. BERNARD, Op. cit., p. 343.

énergiques dans la partie préservée¹.

"Le curare est donc un poison qui ... détruit le mouvement, mais reste sans action sur le sentiment ; de sorte qu'il dissèque en quelque sorte le système nerveux moteur et le sépare à la fois du sang, du système musculaire et du système nerveux sensitif et des autres tissus²."

L'astuce de l'expérimentateur a ainsi déjoué la difficulté expérimentale qui tenait "dans ce cas, à ce que, chez les animaux, on ne peut juger de la sensibilité que par des manifestations motrices. L'homme seul, revenant à lui après un empoisonnement par le curare, aurait pu dire, en supposant qu'il eût conservé la mémoire, s'il avait ou n'avait pas souffert"³

D'après Bernard, le curare n'affecte pas les processus chimiques dans le tissu des muscles, notamment il n'exerce aucune influence sur la respiration musculaire. Son ami et collaborateur Carlo Matteucci (1811-1868), illustre physicien et physiologiste italien, venait d'imaginer une expérience qui complétait très bien les recherches de Humboldt et de Liebig sur la dépense d'oxygène par le muscle qui travaille⁴. En plaçant dans deux cloches, dont la disposition et l'atmosphère étaient identiques, deux muscles isolés et suspendus à un fil de fer servant de conducteur aux excitations galvaniques, Matteucci pouvait démontrer que le muscle qui se contracte consomme davantage d'oxygène en même temps qu'il perd davantage d'acide carbonique et de nitrogène que le muscle en repos. Les fibres musculaires respirent d'autant plus énergiquement qu'elles se contractent davantage⁵.

1. *Ibid.*, p. 343-345.

2. *Ibid.*, p. 345.

3. *Ibid.*, p. 343.

4. Matteucci a travaillé dans le laboratoire de Bernard en 1853. Jusqu'à la mort de Matteucci, les deux savants maintinrent un contact épistolaire très amical.

5. MATTEUCCI, "Recherches sur les phénomènes physiques et chimiques de la contraction musculaire" (1856), p. 134-135.

Etant donné que le curare n'agit pas sur le sang, "il semblait naturel - écrit Bernard - de supposer l'innocuité du curare sur la faculté respiratoire du tissu musculaire, et nous avons, pour vérifier le fait, répété l'expérience de M. Matteucci en opérant avec des grenouilles tuées par ce poison ; ... le curare n'a en rien modifié cette propriété respiratoire du tissu musculaire¹". Le dépouillement des notes manuscrites de Bernard permet de constater que cette répétition de l'expérience de Matteucci et son extension avec usage de curare a eu lieu le 29 mai 1856, donc seulement quelques jours avant la leçon où elle fut rendue publique². Chez Bernard, l'enseignement et la recherche s'entrelaçaient souvent et se fécondaient mutuellement.

Dans la suite de sa leçon du 4 juin 1856, Bernard relate pour la première fois les résultats d'expériences qu'il faisait depuis février 1853 dans le dessein d'étudier l'influence du curare sur les nerfs de la vie végétative. Contrairement à son hypothèse de travail, le nerf pneumogastrique et le grand sympathique paraissaient directement touchés par l'intoxication curarique. Chez un chien empoisonné, "il n'est plus possible d'arrêter le coeur en galvanisant le pneumogastrique³" et, chez un lapin curarisé, la section du filet sympathique qui se rend à la tête ne provoque plus une élévation de la température de son oreille, de même que l'excitation du filet de la glande sous-maxillaire ne produit pas non plus l'écoulement de la salive⁴.

Enfin, la leçon du 4 juin s'achève sur ces conclusions : "Haller pensait, avec raison, que les muscles possèdent une contractilité propre

1. BERNARD, Op. cit., p. 347

2. Voir Ms. 8d, p. 63.

3. Bernard voulait faire cette expérience pendant la leçon du 4 juin, mais il ne put se procurer à temps un chien suffisamment résistant. L'expérience fut donc remise au 11 juin. Voir BERNARD, Op. cit., p. 348 et 372-374.

4. BERNARD, Op. cit., p. 349-350.

que met seulement en jeu une excitation particulière portée par les nerfs. Pour prouver l'exactitude de cette vue, il fallait pouvoir isoler l'action musculaire de l'excitation nerveuse. Or, je crois que le curare, opérant cette séparation, résout la question de la manière la plus satisfaisante. Il est impossible en effet d'admettre l'identité de deux propriétés telles qu'un même agent détruit l'une tandis qu'il laisse intacte ou même augmente l'autre. Au point de vue de la pathologie, il ressort de cette séparation la démonstration de la possibilité de deux ordres de paralysies : les unes nerveuses, les autres musculaires¹... Il est "bien établi que le curare agit sur le système nerveux moteur et sur lui seul. D'où l'on doit nécessairement conclure : 1° que la contractilité du système musculaire est indépendante du système nerveux ; 2° que les nerfs moteurs peuvent être lésés sans que les nerfs sensitifs [le] soient²".

Le reste du cours de l'année 1856 apporte encore quelques considérations et découvertes importantes mais la leçon du 4 juin représente sans doute l'acmé de l'exposé bernardien. Selon Bernard, le sulfocyanure de potassium détruirait la contractilité musculaire sans affecter, directement du moins, le système nerveux. Par ailleurs, la strychnine agirait sur la sensibilité et la détruirait avant d'atteindre la motricité. En résumé, le curare, le sulfocyanure de potassium et la strychnine aboutissent tous les trois, dans l'empoisonnement général d'un animal, à un même symptôme capital : la paralysie, mais ils y arrivent par des mécanismes différents, en détruisant chacun une autre propriété physiologique³.

Bernard empoisonne trois sangsues et trois écrevisses comparativement par le curare, par la strychnine et par le sulfocyanure de potassium. Ce dernier poison se révèle sans contredit comme le plus funeste.

1. *Ibid.*, p. 351-352.

2. *Ibid.*, p. 353.

3. *Ibid.*, p. 354-362.

Le curare abolit toutes les fonctions de la vie de relation, mais le coeur continue à battre, les glandes à sécréter et, enfin, l'Invertébré revient de sa léthargie. L'absence de moelle épinière fait que l'intoxication strychnique se déroule d'une manière particulière, très différente de celle observée chez les Vertébrés. Ici Bernard pose plus de problèmes qu'il ne donne de réponses¹.

Bernard commente à nouveau l'impossibilité de curariser le muscle cardiaque. "Ce point de l'histoire du curare - dit-il - mérite de nous arrêter, en raison du jour nouveau qu'il jette sur les phénomènes les plus importants de la vie, phénomènes encore très peu connus dans leur nature", à savoir "les relations qui existent entre le système nerveux et les muscles de la vie organique" (coeur, intestins, vessie, etc.). Le curare n'affecte pas la calorification².

Dans sa leçon du 11 juin 1856, Claude Bernard envisage la possibilité d'utiliser le curare comme médicament. A une très petite dose, cette substance produit des effets passagers. Les expériences qu'il a faites en février 1855 sur des chiens de forte taille lui ont montré que la paralysie s'installe progressivement et que le poison pourrait être dosé de manière à provoquer seulement une faiblesse des membres. La cause immédiate de la mort chez un Vertébré est sans doute l'arrêt de la respiration, l'asphyxie. La respiration artificielle ramène à la vie, si la dose de curare n'a pas été trop forte, aussi bien les grenouilles que les lapins ou les chiens³.

Bernard se pose donc la question de savoir si le curare ne pourrait pas rendre quelques services comme médicament dans certaines affections convulsives. Il envisage son emploi dans le traitement de l'intoxication strychnique et dans celui du tétanos. Dans le premier cas, les expériences condamnent très nettement un tel usage. En effet,

1. Ibid., p. 362-366.

2. Ibid., p. 366-368.

3. Ibid., p. 369-379. Voir aussi Ms. 8c, p. 105-107.

des animaux ayant reçu de la strychnine plus du curare ne souffrent pas de convulsions mais succombent plus rapidement que lorsque la strychnine est administrée seule. L'inefficacité de l'action du curare dans ce cas montre que la mort strychnique n'est pas causée par les seules convulsions tétaniques. Le curare employé dans le tétanos - écrit Bernard - ferait cesser les convulsions, mais ne guérirait pas pour cela¹.

Bernard prouve que le curare n'agit pas sur la sensitive (Mimosa pudica). Arrosée d'une solution de curare et piquée avec des pointes vénéneuses, cette plante ne perd pas la merveilleuse propriété de réagir au toucher par des mouvements caractéristiques².

Nous avons vu que, dans sa première communication sur le curare, en juin 1849, Bernard classe cette substance parmi les venins. Entre-temps, il a changé d'opinion et, dans sa leçon du 11 juin 1856, il en informe ses auditeurs : "Messieurs, après avoir retourné la question sous toutes ses faces, il me semble difficile d'admettre que le principe actif du curare appartienne à un venin³".

La fin de la leçon a été marquée par l'un de ces incidents qui guettent les professeurs expérimentant pendant une classe. Bernard voulait montrer que l'injection d'une dose modérée de curare dans l'estomac d'un lapin est inoffensive, tandis que son introduction dans le rectum provoque une intoxication grave. Donc, deux lapins sont soumis chacun à l'une de ces opérations. Contrairement aux prévisions, le lapin qui a reçu le curare dans l'estomac en meurt, tandis que l'autre sort indemne de cette épreuve. Nullement déconcerté, Bernard saisit l'occasion pour rappeler une fois de plus son principe de déterminisme et, contrairement à ce qu'aurait fait un Bichat, prédit que la cause de cet échec apparent doit se trouver non dans la variation

1. BERNARD, Op. cit., p. 374-378.

2. Ibid., p. 378. - En 1864, Vulpian rappellera cette expérience pour prouver que les plantes n'ont rien qui soit analogue au système nerveux animal.

3. Ibid., p. 375.

des propriétés intrinsèques des animaux d'expérience mais simplement dans les circonstances particulières de l'expérimentation. "Or, Messieurs - dit-il - un fait qui s'est produit une fois se reproduira toujours dans des circonstances identiques. Les conditions de l'expérimentation n'étaient donc pas celles que nous avions annoncées, et le résultat auquel nous étions arrivé ne pouvait rien avoir d'exceptionnel ; le mot exception n'a aucun sens dans le langage scientifique¹". En effet, l'autopsie du lapin mort fait découvrir que la sonde était entrée dans la trachée au lieu de l'oesophage ; un examen détaillé du lapin vivant montre que, immédiatement après l'introduction du curare dans le rectum, une défécation en a expulsé la plus grande partie. Répétée avec plus de précautions sur deux autres lapins, l'expérience donne des résultats conformes à la première prédiction de Bernard.

Il n'y a rien de merveilleux, explique Bernard, dans le fait que l'on puisse consommer impunément la viande des animaux tués par le curare. De toutes manières, la quantité de poison ainsi ingérée est infime. Bernard a donné à manger, à des chiens, les viandes de lapins ayant été empoisonnés avec de la strychnine ou avec de la nicotine, sans que ces chiens en aient éprouvé le moindre dérangement. Même le sang ne paraît pas contenir des doses dangereuses de ces deux poisons : "J'ai souvent essayé - déclare Bernard - d'empoisonner des animaux par transfusion ; mettant le bout supérieur de la carotide d'un animal sain en communication avec le bout inférieur de la carotide d'un animal empoisonné. Or, dans ces expériences, les effets toxiques ne se sont jamais manifestés que chez un seul des animaux : chez celui qui avait été primitivement empoisonné²". Bernard ne dit pas avoir fait cette expérience avec un animal curarisé. Dans une telle expérimentation, les doses, la taille des animaux et surtout le moment du début et la durée de la transfusion jouent un rôle si important que, sans étude de ses facteurs, les expériences de Bernard ne permettent aucune conclusion générale.

1. Ibid., p. 379.

2. Ibid., p. 382.

En parlant, entre deux leçons, avec ses disciples, Bernard se rendit compte que, sur un point, ses explications n'étaient pas suffisamment claires et que quelques auditeurs pourraient s'imaginer que le curare était un poison asphyxiant, c'est-à-dire un poison tuant par le poumon. Alors il revient sur ce sujet, rappelle les observations de Vulpian sur la résurrection des grenouilles curarisées et critique la théorie de Bichat sur le trépied de la mort. Dire qu'un animal meurt par le poumon n'explique rien, car l'action du curare sur la respiration n'est pas comparable à celle du sulfocyanure de potassium et encore moins à celle de l'oxyde de carbone. "Vous pouvez, Messieurs, - dit Bernard - voir par là le côté faible de la théorie de Bichat : car les poisons portent leur action sur des systèmes et non sur des organes¹."

Le cours de 1856 s'achève sur une analyse des propriétés de quelques autres substances toxiques : la strychnine, la nicotine, le venin de vipère, l'éther et l'alcool éthylique.

Une querelle de priorité entre
Bernard et Koelliker

Le 27 octobre 1856, alors que le volume des Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses était encore sous presse (il ne paraîtra qu'en avril 1857), un savant suisse, Koelliker, présenta à l'Académie des Sciences de Paris une note concernant l'action du curare sur le système nerveux. En fait, par cette communication, Koelliker revendiquait la découverte de l'action du curare sur le bout périphérique des nerfs moteurs, découverte qui - ainsi que nous l'avons vu - constitue la partie la plus importante et la plus originale des investigations de Bernard sur l'intoxication curarique. Le physiologiste français fut surpris. Dès la séance suivante de l'Académie des

1. Ibid., p. 383-385.

Sciences, il réagit en défendant la priorité de ses recherches. Toutefois, malgré une situation assez pénible et délicate, les deux savants, aussi bien Bernard que Koelliker, agirent avec la plus grande courtoisie et beaucoup de circonspection. La probité scientifique et la bonne foi de ces deux hommes illustres ne pouvant être mises en doute. Ils avaient fait tous deux, chacun de son côté, la même découverte, et cela presque en même temps. Bernard est le premier à avoir imaginé et réalisé l'expérience décisive, et Koelliker est le premier à avoir rendu public le fait que le curare n'attaque pas les nerfs sensitifs.

Voici la chronologie exacte des principales péripéties de cette affaire :

Natif de Zurich, Rudolph Albert von Koelliker (1817-1905) fit ses études de zoologie et de médecine en Suisse et en Allemagne où il travailla auprès de Müller et de Henle. Attiré de bonne heure par les recherches microscopiques, doué d'un esprit critique et d'une incroyable capacité de travail, méticuleux et ingénieux, Koelliker deviendra l'un des fondateurs de l'histologie et de la physiologie cellulaire¹. Depuis 1847, il enseignait la physiologie expérimentale et l'anatomie comparée à Wurzburg. En 1852, Koelliker séjourna en Sicile ; il profita de son voyage de retour, en octobre de cette année, pour passer deux semaines dans la capitale française. "A Paris, que je visite pour la troisième fois, - écrit Koelliker dans ses mémoires - je me suis arrêté cette fois-ci un peu plus longtemps et j'ai employé ce temps à visiter des collections de tous genres et des instituts. Parmi les savants avec lesquels j'ai fait connaissance, je mentionne en tout premier lieu Claude Bernard et Milne Edwards. J'ai également assisté à une séance de l'Académie et à une séance de la Société de Biologie, où j'ai fait connaissance du Président Rayer. Toutefois, je confesse que, avec H. Müller, je me suis adonné à la vie de la ville, en négli-

1. Voir EHLERS, "Albert von Koelliker" (1906), et CAMERON, "Rudolf Albert von Koelliker" (1955).

geant un peu les choses savantes¹."

L'année suivante, Koelliker revint à Paris, visita Bernard au laboratoire du Collège de France et assista à quelques expériences². C'est dans ce laboratoire qu'il eut l'occasion de voir, sur les grenouilles curarisées par Bernard, la célèbre démonstration de l'autonomie de la contractilité musculaire³. Spécialiste d'anatomo-physiologie cellulaire, Koelliker put apprécier mieux que quiconque l'importance des recherches bernardiennes sur les poisons sagittaires.

Dès mars 1853, Bernard faisait déjà des expériences sur la curarisation des grenouilles ayant certains vaisseaux liés. Ces "intoxications partielles" prouvent que le curare agit seulement sur les nerfs moteurs, mais - comme nous l'avons déjà montré - Bernard n'avait pas immédiatement saisi toute la portée et tout l'intérêt de ce type d'expérimentation. Son attention étant fixée sur l'exaltation de l'irritabilité musculaire dans les membres curarisés, il ne se soucia pas, dans un premier temps, des conditions de la sensibilité. En 1854, Bernard parla de ses nouvelles expériences devant les auditeurs du cours de Magendie au Collège de France⁴, mais nous ne savons pas en quels termes, car aucune trace écrite de cette leçon n'est conservée. C'est en automne 1855 et surtout pendant l'hiver 1855/1856 que, grâce à une réflexion approfondie et à des expériences supplémentaires, Bernard arriva à concevoir clairement que le curare abolit non pas la sensibilité mais ses moyens d'expression.

C'est précisément à ce moment-là que Koelliker, ne sachant rien de cette nouvelle évolution de la pensée bernardienne, entreprit des expériences sur le curare, et cela dans le but de confirmer les déductions de Bernard relatives à la distinction entre l'irritabilité des muscles

1. KOELLIKER, Erinnerungen aus meinem Leben (1899), p. 158.

2. Par exemple, le 30 septembre 1853 Koelliker assista aux expériences de Bernard sur l'excrétion par la salive de certaines substances introduites dans le sang. Voir Ms. 8f, p. 136.

3. Cf. KOELLIKER, Op. cit., p. 260.

4. Voir BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 339.

et celle des nerfs. Ces déductions étaient alors critiquées par plusieurs physiologistes allemands, notamment par Conrad Eckhard. Nous avons déjà signalé les objections de ce savant. Pour répondre à ces objections, Koelliker chercha à déterminer l'action du curare et de quelques autres substances toxiques sur les différentes parties du système nerveux. Il trouva que le curare (et probablement aussi la coniine) paralyse les terminaisons nerveuses dans les muscles sans atteindre l'irritabilité spécifique de ces derniers ; la vératrine, par contre, tue le tissu musculaire et n'agit pas sur les nerfs. Dans un muscle curarisé, seules les fibres directement excitées se contractent ; cette contraction est toujours tétanique.

Le savant suisse lia les deux arcs de l'aorte d'une grenouille et l'empoisonna à la tête de manière que les pattes ne recevaient point de curare. Sur une autre grenouille il coupa une patte, après avoir lié l'artère et la veine crurale et en faisant attention de ne pas léser le nerf sciatique ; puis il empoisonna l'animal au dos, ce qui provoqua la paralysie de tous les muscles, à l'exception de ceux de la patte coupée. Les nerfs lombaires de la jambe opérée fonctionnèrent encore plusieurs heures après la paralysie totale des autres extrémités. Chez l'animal ainsi préparé, l'excitation des parties empoisonnées déterminait des mouvements réflexes dans la jambe soustraite à l'action locale et directe du poison. Koelliker en conclut : "1° que le curare n'agit pas sur les nerfs de la sensation ; 2° qu'il affecte peu la moelle épinière ; 3° qu'il n'a presque aucune influence sur le tronc nerveux ; 4° mais qu'il paralyse subitement les nerfs des muscles mêmes¹".

Le récit de ces travaux de Koelliker fut publié en plusieurs étapes : d'abord dans les comptes rendus des séances du 27 octobre 1855, du 29 mars 1856 et du 12 avril 1856 de la Société physico-médicale de Wurzburg², puis dans le numéro de septembre 1856 de la revue de

1. Voir *C.R. Acad. Sci.*, t. 43, 1856, p. 792.

2. Il s'agit des procès-verbaux des séances qui ne donnent pas les détails des communications présentées. Sous la première date se trouve seulement l'indication du titre de la communication de Koelliker ; sous les deux autres dates, les procès-verbaux comportent un résumé qui est très succinct et vague.

Virchow¹ et, le 27 octobre de la même année, dans la communication à l'Académie des Sciences, mentionnée ci-dessus². Enfin, une version un peu différente, complétée par des expériences sur la strychnine, fut présentée à la Société Royale de Londres³.

Koelliker assista personnellement à la séance de l'Académie du 27 octobre et lut lui-même sa note sur le curare ainsi que deux communications sur d'autres sujets. Il venait de Nice où il avait passé ses vacances en compagnie de Johannes Müller et d'Ernst Haeckel. Nous ne savons pas si Koelliker, lors de ce bref séjour à Paris, eut un entretien privé avec Bernard.

Quoi qu'il en soit, Bernard prit publiquement la parole et, dès le 3 novembre 1856, déclara devant ses confrères : "La communication que M. Koelliker a faite à l'Académie dans sa dernière séance me fait rappeler mes expériences sur le curare, ainsi que les conclusions physiologiques auxquelles j'ai été conduit par l'étude de cette singulière substance⁴." Bernard traça alors l'historique de ses recherches à partir de cette année 1844 où Pelouze lui avait donné du curare qu'il tenait de Goudot. Dès le début de ses expériences sur les animaux vivants exposés à l'action délétère du curare, Bernard avait été "frappé par un fait nouveau", c'est-à-dire par la différence dans la réaction des muscles et des nerfs à la galvanisation. "J'en ai conclu - dit-il - que la question de l'indépendance de l'irritabilité musculaire, débattue depuis Haller, se trouvait définitivement jugée au moyen de cette analyse physiologique spéciale qu'opère le curare⁵." Cette expérience

1. C'est la première véritable publication des recherches de Koelliker sur le curare et sur quelques autres poisons. Voir KOELLIKER, "Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte" (1856).

2. KOELLIKER, "Note sur l'action du curare sur le système nerveux" (1856).

3. KOELLIKER, "On the action of urari and of strychnia on the animal economy" (1856-1857).

4. BERNARD, "Analyse physiologique des propriétés des systèmes musculaire et nerveux au moyen du curare" (1856), p. 825.

5. Ibid., p. 826.

dit Bernard, fut indiquée en 1850, dans un mémoire présenté à l'Académie en commun avec Pelouze¹. Ici, le récit historique est singulièrement abrégé. On sent que l'illustre physiologiste avait pris la parole pour parler d'un sujet plus brûlant, plus actuel. Et on sent sa hâte de l'aborder.

En décrivant ses propres expériences sur le curare, expériences auxquelles il donna le nom d'intoxications partielles, Koelliker n'avait pas omis de souligner que c'étaient des intoxications "que nul n'avait tentées jusqu'à présent"². Or, Bernard répond que c'est précisément une expérimentation de ce type qu'il pratique depuis 1852. Il réclame donc la reconnaissance de sa priorité. Nous ne pouvons que lui donner raison. Nos études sur des matériaux d'archives confirment sans l'ombre d'un doute la véracité de ses dires, à une seule modification près : les expériences bernardiennes de ce type remontent probablement au début de mars 1853 et non pas, comme le déclare Bernard, à 1852. Cette modification est, du reste, pratiquement sans importance, car elle ne change en rien l'ordre chronologique des événements.

S'il lui est relativement facile de faire valoir sa priorité dans la réalisation des intoxications partielles, Bernard se trouve en mauvaise posture quand il cherche à démontrer aussi sa priorité dans la publication des résultats. Certes, il a tous les droits à se référer aux Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, bien que, au moment de l'intervention de Bernard (c'est-à-dire en novembre 1856), le texte de ce cours au Collège de France n'ait pas encore été imprimé. "Les expériences que j'ai rapportées en dernier lieu [cours au Collège], ainsi que les conclusions que j'en ai déduites, se trouvent depuis longtemps répandues en France, soit par des comptes rendus de journaux, soit par les personnes qui suivent mes cours ou qui fré-

1. Pourquoi Bernard se trompe-t-il à ce propos dans ses souvenirs ? Nous avons déjà signalé le fait que le mémoire de 1850 ne contient pas un mot sur l'expérience en question.

2. C.R. Acad. Sci., t. 43, 1856, p. 792.

quentent mon laboratoire¹". C'est parfaitement exact. Néanmoins, cela ne fait remonter la publication (au sens large du terme) des expériences et conclusions décisives qu'à la fin du mois de mai 1856. Pour prouver la connaissance de ses recherches non encore diffusées par l'imprimerie, Bernard cite une phrase de Vulpian qui résume très bien l'essentiel de la découverte bernardienne, à savoir que "la sensibilité est muette, elle a perdu tous ses moyens d'expression²". Ce témoignage de Vulpian est précieux, mais non satisfaisant, car il a été publié en avril 1856, donc après la première note de Koelliker. D'après Bernard, Vulpian aurait eu connaissance de cette découverte en suivant les cours et en fréquentant le laboratoire du Collège de France. Mais en revenant sur ce sujet dans son célèbre Rapport de 1867, Bernard exprimera une toute autre opinion : Vulpian aurait eu l'occasion de voir les expériences décisives lors d'une séance de la Société de Biologie. "C'est en 1855 que j'ai fait ces dernières expériences - écrit Bernard - et je les ai d'abord communiquées verbalement et montrées à la Société de Biologie. Dans une communication que M. Vulpian fit à cette Société pendant le mois d'avril 1856, il rappelle mes expériences, qui étaient nécessairement antérieures ... En 1856, j'ai repris et publié ces expériences dans mon Cours au Collège de France..."³

Pour clore le débat, Bernard voulut avoir un mot aimable : "

"Les expériences - écrit-il - de M. Koelliker sont tout à fait concordantes avec les miennes. Il est évident que M. Koelliker ne connaissait pas mes dernières recherches sur le curare, de sorte que la coïncidence des résultats que nous avons obtenus est une garantie de plus de leur exactitude..."⁴

Koelliker n'apprécia guère cette remarque et - dans un article polémique publié en 1859 ainsi que plus tard dans son autobiographie - il revendiquera pour lui seul la découverte de deux faits essentiels concernant le mode d'action du curare. Voici son point de vue :

1. BERNARD, "Analyse physiologique ..." (1856), p. 828.

2. VULPIAN, "Résurrection des grenouilles...", Gazette médicale de Paris, t. 11, 1856, n° 31.

3. BERNARD, Rapport ... (1867), p. 160.

4. BERNARD, "Analyse physiologique..." (1856), p. 829.

"Tout ce que Bernard avait publié sur l'urari [curare] avant mes expériences se rapporte à l'expérience bien connue qui porte son nom (intoxication simple par l'urari, irritation des nerfs qui est sans résultats, irritation des muscles qui sont très contractiles) et moi, comme probablement plusieurs autres étrangers, je n'ai vu rien d'autre dans son laboratoire. Ce n'est qu'en 1854 (Leçon de physiologie, 1855) que, le 27 février, Bernard ajoute la proposition que le curare - pour lequel il affirme encore (p. 301) "qu'il anéantit complètement le système cérébrospinal" - ne paralyse pas le sympathique, affirmation dont j'ai démontré qu'elle est fausse. Depuis cette époque et jusqu'à mes expériences, Bernard n'a rien publié de plus sur le curare et ne pourra donc rien rétorquer si je désigne ses déclarations postérieures comme la confirmation des miennes, et si je m'attribue la priorité de la publication des expériences décisives. En particulier, je souligne la démonstration 1° que l'urari n'affecte pas le nerf sensitif et 2° que celui-ci tue avant tout les terminaisons nerveuses dans les muscles et n'attaque que plus tard les troncs nerveux. Le premier de ces faits, je l'ai communiqué à la Société de Wurzburg dans la séance du 27 octobre 1855 (Würzb. Verh., t. 6, p. XXIII), tandis que la première manifestation de la connaissance de ce fait par Bernard se trouve dans une communication de Vulpian présentée à la Société de Biologie en avril 1856 et publiée dans les Comptes rendus de la Société en 1857 (2^e série., t. 3, 1856, p. 83). Je concède volontiers à Bernard qu'il a indépendamment trouvé ce fait, mais il ne pourra affirmer que je ne l'ai connu avant lui. Encore plus difficile est sa position en ce qui concerne le dernier point important : la paralysie primitive des terminaisons nerveuses dans le muscle. Mes premières communications sur ce sujet datent du 12 avril 1856 ; elles ont été présentées à la Société de Wurzburg, mais les comptes rendus imprimés ne comportent rien d'autre que la simple remarque sur le titre de ma note. La publication a été faite en septembre 1856, dans le premier fascicule du tome 9 des Archives de Virchow, c'est-à-dire toujours avant que Bernard en soit venu parler pour la première fois, ce qui a eu lieu lors de la

séance du 3 novembre 1856 de l'Académie des Sciences ...¹"

Cette discussion sur la priorité n'eut aucune influence fâcheuse sur les relations d'amitié entre Bernard et Koelliker. En août 1857, le savant suisse vint encore une fois à Paris. Dans des lettres à sa femme, il raconte comment il présenta une communication à la Société de Biologie. Il se plaint de ses collègues parisiens qui, à l'exception de Rayer, lui paraissent peu hospitaliers. "Je dois te raconter aussi - écrit Koelliker à son épouse - que Bernard a reçu au Collège de France la visite du roi de Bavière. Questionné sur les savants connus de lui en Bavière, Bernard nomma Liebig, Bischoff et moi. Sa Majesté le Roi a fait mine de savoir exactement ce qu'il a en ma personne²." Dans une lettre du 31 mars 1868, Bernard informe Elie de Cyon : "J'ai vu ces jours-ci à Paris Max Schulze et Koelliker, ce qui indique que les vacances de Pâques sont commencées en Allemagne³." Pour cette période de sa vie, Koelliker dira dans ses Mémoires : "Je mentionne avec reconnaissance les enseignements multiples que m'apporta un commerce soutenu avec Claude Bernard⁴."

Presque tous les physiologistes et historiens qui se sont penchés sur le passé du curare accordent à Claude Bernard la priorité dans la conception des "intoxications partielles" et dans la découverte du fait que la sensibilité échappe à l'action de ce poison⁵. Steiner, McIntyre, Goldstein et quelques autres auteurs attribuent cette découverte conjointement à Bernard et à Koelliker. Selon Foster, "la priorité appartient clairement à Bernard, mais l'investigation de Koelliker fut à certains points de vue plus complète et plus exacte⁶".

1. KOELLIKER, "Einige Bemerkungen zur Geschichte ..." (1859), p. XI-XII ; KOELLIKER, Erinnerungen aus meinem Leben (1899), p.260-261.

2. KOELLIKER, Erinnerungen ... (1899), p. 160.

3. Lettre inédite de Claude Bernard, conservée dans les Archives de l'Académie des Sciences.

4. "Ich erwähne mit Dank die vielfache Belehrung die mir ein reger Verkehr mit Claude Bernard brachte" (KOELLIKER, Erinnerungen aus meinem Leben, 1899, p. 168).

5. Citons à titre d'exemple P. Bert, Vulpian, Bréhant, Binet, Ferreira, Chailley-Bert, Olmsted, etc.

6. FOSTER, Claude Bernard (1899), p. 147.

Dans son Rapport de 1867, Claude Bernard eut ce mot de la fin dont nous admirons la justesse : "En 1856 j'ai repris et publié ces expériences [démontrant que la sensibilité est conservée dans l'empoisonnement par le curare] dans mon Cours au Collège de France. Dans le même temps, M. Kölliker, qui avait entrepris des recherches sur le curare, arriva, de son côté, au même résultat que moi. Rien n'est d'ailleurs moins surprenant que de découvrir les mêmes faits en étudiant le même sujet¹."

Si nous avons insisté sur ces événements, ce n'est nullement pour attribuer de l'importance aux querelles de priorité trop souvent futiles pour une histoire conceptuelle de la science ; nous avons examiné les circonstances de cette découverte simultanée seulement parce qu'elles nous aident à comprendre l'intrication des recherches scientifiques en même temps que l'impossibilité d'étudier isolément le progrès du travail et l'évolution des pensées d'un savant.

Réactions diverses, idées nouvelles
et applications thérapeutiques (1857 - 1860)

Le physiologiste russe Ivan M. Setchenov (1829-1905) raconte dans ses mémoires que, en 1857, alors qu'il travaillait comme jeune apprenti dans le laboratoire de Funke à Leipzig, tout le monde s'était mis à faire des expériences sur l'empoisonnement local des nerfs et des muscles, et cela grâce aux recherches de Bernard et de Koelliker sur le curare, "expériences récentes et ayant fait beaucoup de bruit²".

Setchenov n'avait pas eu besoin de quitter la Russie pour constater la vogue des investigations toxicologiques dans les laboratoires de physiologie. A Saint-Petersbourg, Evguéni V. Pelikan (1824-1884), professeur à l'Académie de Médecine, expérimentait avec du curare qui

1. BERNARD, Rapport ... (1867), p. 160.

2. SETCHENOV, Avtobiografitcheskie zapiski (1952), p. 136.

lui avait été envoyé par Claude Bernard. D'après Pelikan, la section du nerf sciatique chez un Mammifère, faite avant l'empoisonnement de l'animal par le curare, ne prévient pas, après la mort, la cessation de l'irritabilité du nerf opéré, tandis que l'application de strychnine à un animal dans les mêmes conditions ne s'accompagne d'aucun effet sur le nerf sectionné. Donc, le premier poison exerce une action périphérique ; le second, une action centrale. Cela confirmait le point de vue de Bernard. Le physiologiste français présenta à l'Académie des Sciences une note de son collègue russe et la publia en annexe de son cours¹. Toutefois, comme Pelikan avait remarqué que "la loi posée par Claude Bernard" n'est pas toujours respectée et que certains nerfs moteurs peuvent rester irritables encore quelque temps après la mort, Bernard s'était senti obligé de répondre en soulevant une question de principe. L'effet du poison est, dit-il, toujours le même ; c'est, par principe, un effet absolu. Les propriétés des nerfs moteurs doivent donc être toujours abolies par le curare ; seulement l'intensité ou la rapidité de cet effet varie selon les conditions de l'animal. Aucune exception à sa loi ne peut être observée par Pelikan ou par un autre physiologiste, car "les lois sont absolues, et quand on trouve des différences, elles ne peuvent tenir qu'à des conditions variables dans lesquelles se passent les phénomènes, mais jamais à des différences de nature de l'action physiologique elle-même". En banissant les exceptions ("le mot exception est antiscientifique"), Bernard ne nie pas les faits observés, mais les interprète d'une manière qui préserve le principe de déterminisme. Ainsi, dans le cas des expériences de Pelikan, il expliqua les soi-disant "exceptions" par des différences dans le dosage du curare et dans la définition de la mort de l'animal².

Il ne faut pas croire que tous les savants acceptèrent les explications bernardiennes sur le mode d'action du curare et de la strychnine.

1. PELIKAN, "Notice sur les propriétés physiologo-toxicologiques du curare" (1857) ; BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p.471-474.

2. BERNARD, Op. cit., p. 476.

Si Vulpian, Pelikan, Haber, Bezold, Bidder, Martin-Magron, Tommasi, Hoppe et Kühne, parmi tant d'autres, suivaient les déductions de Claude Bernard selon lesquelles le curare ne s'attaque jamais aux nerfs sensitifs ni aux centres nerveux, nombre d'auteurs persistaient à croire que la perte des mouvements réflexes dans l'empoisonnement curarique provient d'une dépression des nerfs sensitifs. Parmi ces opposants se trouvaient des physiologistes illustres, tels que Moritz Schiff et, plus tard, Boehlendorff, Lange et Steiner.

Dans certains cas, l'utilisation d'appareillages complexes et d'une technique de mesure perfectionnée risquait d'égarer les esprits plutôt que de leur montrer le bon chemin. Ainsi, Albert von Bezold (1836-1868), à la suite de ses mesures du temps de conduction nerveuse chez les animaux curarisés, se crut autorisé à conclure que ce poison attaque directement le tronc nerveux¹. Ses observations quantitatives étaient à la fois correctes et, vu l'état des connaissances à cette époque, gênantes pour l'établissement d'une bonne théorie.

En 1858, Koelliker et Heidenhain confirmèrent les observations de Bernard sur le blocage curarique de l'action inhibitrice des nerfs vagues sur le cœur. Bidder les contredira en 1865.

Un élève de Bernard, Armand Moreau (1823-1881), eut l'idée de curariser la torpille électrique. Comme il l'explique dans une lettre à son ami Dareste : "En y réfléchissant je trouve que la contraction musculaire sous l'influence nerveuse, pour être plus connue, n'est pas plus compréhensible que le développement de l'électricité sous la même influence dans un tissu spécial. Je tâtonne et cherche des moyens à faire réagir le tissu électrique sans le nerf comme nous faisons contracter les fibres musculaires sans le nerf. Mais je n'y réussis pas²."

1. BEZOLD, "Untersuchungen ueber die Einwirkung des Pfeilgiftes" (1860).

2. Lettre de Moreau à Dareste écrite à Palavas le 16 août 1860. Nous la citons d'après une thèse manuscrite de J.L. Fischer sur la vie de Camille Dareste (1970).

Malgré des tentatives répétées, Moreau n'obtint pas le résultat voulu : il lui fut facile de curariser les muscles de la torpille mais jamais l'organe électrique¹. Nous savons aujourd'hui que l'hypothèse de départ de Moreau était excellente et que l'appareil électrique, en fait un muscle modifié, se prête très bien à la curarisation². L'échec de Moreau est dû à un détail technique lié à la méthode d'application du curare.

Vers les années 1859-1860, plusieurs savants (par exemple Wundt, Vulpian, Martin-Magron et Buisson) observèrent des convulsions discrètes accompagnant l'empoisonnement par le curare, ce qui pouvait laisser supposer, à l'encontre des idées bernardiennes, l'existence d'un effet curarique central.

Pour comprendre une certaine confusion qui régna à ce propos tout au long du XIX^e siècle, il convient de tenir compte du fait que les expérimentateurs n'avaient pas à leur disposition une substance pure. On utilisait des "curares" qui, par leur composition chimique et par leur activité pharmacodynamique, n'étaient pas identiques.

Le médecin parisien Félix Giraud-Teulon (1816-1887) qui, en 1859, publie une mise au point informative sur le curare, est "frappé des divergences capitales dont une discussion toute récente a signalé l'existence entre les principaux physiologistes de nos écoles". On se demande, écrit ce médecin-journaliste, si les "savants expérimentateurs" avaient réellement "eu à opérer sur des substances identiques³". La "discussion toute récente", c'est en fait une attaque contre Bernard de la part de Martin-Magron et Buisson, soutenus par Brown-Séquard. Ces derniers combattent l'opinion de Claude Bernard selon laquelle le curare, mis en contact direct avec les centres nerveux, serait sans action sur eux.

1. MOREAU, "Action du curare sur la torpille électrique" (1860) ; MOREAU, *Mémoires de physiologie* (1877), p. 95-98.

2. Voir AUGER et FESSARD, "Action du curare sur la décharge de la torpille" (1928).

3. GIRAUD-TEULON, "Contribution pour servir à l'histoire physiologique du curare" (1859), p. 693.

D'après les expériences de Martin-Magron (1810-1872), professeur particulier d'anatomie et de physiologie à Paris, l'injection de curare dans le canal rachidien provoque des convulsions généralisées qui ne diffèrent guère de celles produites par l'intoxication strychnique. Il faut seulement s'arranger pour empoisonner les centres nerveux sans que le poison touche les extrémités des nerfs. Dans une intoxication curarique habituelle, la paralysie périphérique masque l'excitation centrale. Tout comme la sensibilité, l'excitation des centres nerveux peut être muette uniquement à cause de la paralysie périphérique de ses moyens d'expression. Giraud-Teulon remarque que "quelle que soit la valeur réelle de la proposition de M. Martin-Magron dans les termes où il l'a posée, M. Cl. Bernard avait raison de dire que le curare agit sur les extrémités et non sur la moelle, car chacun, en se servant du curare ou de la strychnine, empoisonne les extrémités avant la moelle, vu qu'il n'ouvre pas, pour y fourrer du curare, le canal rachidien ou le crâne²".

La critique de Giraud-Teulon n'est pas juste. Martin-Magron avait bien le droit de créer des conditions expérimentales qui lui convenaient. Bernard admit les faits et réfléchit beaucoup sur leur signification. Il avait sans doute raison en proclamant la priorité de l'intoxication périphérique. Toutefois, le véritable dilemme ne se posait pas, pour Martin-Magron, sous la forme de la question : "action périphérique ou action centrale ?", mais plutôt en termes : "action périphérique seule ou accompagnée par l'action centrale ?" Vulpian partagera ce dernier point de vue.

Pendant les trente ans qui suivront cette querelle, de nombreuses publications concernant l'action centrale du curare forment une suite monumentale de recherches ne permettant aucune conclusion. Le problème

1. MARTIN-MAGRON et BUISSON, "Action comparée de l'extrait de la noix vomique et du curare ..." (1859); MARTIN-MAGRON, "Lettre sur les propriétés physiologiques du curare" (1859), p. 660-662.

2. GIRAUD-TEULON, Op. cit., p. 694.

ne sera résolu qu'avec les beaux travaux du physiologiste écossais Joseph Tillie (1860-1898). C'est Martin-Magron qui avait raison, car les alcaloïdes retirés du curare provoquent effectivement un tétanos violent, lorsque, certaines autres précautions prises, on les met en contact avec la moelle épinière¹.

A partir de 1857, Claude Bernard repense les résultats de ses anciennes expériences en fonction d'un concept nouveau, celui de "milieu intérieur". Il expérimente peu sur des substances curarisantes mais imagine néanmoins des procédés nouveaux, des interprétations curieuses. Nous en avons le témoignage dans la dernière partie du Cahier de notes 1850-1860. Certaines réflexions de ce cahier sont des éclairs inattendus. Le style haché, abrupt, des premiers brouillons est parfois plus loquace que la phrase soigneusement limée des versions définitives. Combien surprenante apparaît la remarque bernardienne que "le curare ne fait qu'interrompre quelque chose de moteur qui met le muscle et le nerf en rapport électrique par le mouvement"². Ainsi que le remarque Fessard, ce "quelque chose de moteur" n'est pas très clair ; Bernard pense probablement à un agent activateur, à une impulsion nerveuse motrice³. Nous pouvons interpréter cette pensée bernardienne comme un germe de la théorie de Lapicque.

A une date non précisée, entre juin et septembre 1857, Claude Bernard dessine le schéma d'une très belle expérience, complément logique à l'intoxication partielle avec la ligature d'un membre. Il ne s'agit plus d'exclure un membre du circuit emprunté par le poison, mais, au contraire, de l'intoxiquer séparément : le curare est introduit dans le membre d'une grenouille par l'artère crurale pendant que la veine est ouverte et drainée, ce qui empêche la diffusion du poison dans le tronc de l'animal⁴.

1. Voir TILLIE, "A contribution ..." (1890-1891) et McINTYRE, *Op. cit.*, p. 93.

2. Ms. 11, p. 119. BERNARD, Cahier de notes 1850-1860, édit. GRMEK (1965), p. 116.

3. FESSARD, "Claude Bernard and the physiology of junctional transmission" (1967), p. 114.

Citons en vrac quelques autres idées consignées dans le Cahier de notes :

"Le froid conserve pendant très longtemps les propriétés physiologiques des tissus et même des liquides. - Une grenouille empoisonnée par la strychnine peut être conservée en tétanos pendant 15 jours à une température de 5 à 10 + 0°. On peut faire agir ainsi successivement divers poisons, curare, strychnine, etc. (Pelikan). Pendant ce temps que le froid exalte le phénomène vital, que deviendra le phénomène chimique ?"

"Le nerf est un frein ; voir pour la glande sous-maxillaire. Injecter curare dans l'artère, et la veine étant ouverte. Les mouvements péristaltiques s'arrêtent cependant dans l'empoisonnement par curare..."

"L'exemple du curare est remarquable pour prouver que les glandes marchent toutes seules pourvu que la pression sanguine soit suffisante."

"Pour juger la question de savoir si les nerfs moteurs sont des freins organiques, il faudra les détruire par le curare, car la section peut-être ne suffit pas. En effet, les nerfs conservent encore leurs propriétés quelque temps après leur section, surtout dans leurs bouts périphériques. Peut-être aussi, si les ganglions ont été conservés? Quoi qu'il en soit, il faudra injecter du curare dans la glande sous-maxillaire par son artère, ce qui ne sera pas difficile, et recevoir le sang de la veine. Voir alors si, les nerfs étant paralysés, la glande sécrètera ? Cela devra être puisque, quand on empoisonne l'animal tout entier, la sécrétion a lieu, pourvu qu'on insuffle."

"Le curare enlève-t-il l'oxygène au sang en faisant faire plus de CO₂, ce qui endort les extrémités des nerfs ? Injecter du curare dans une artère, et CO₂ comparativement. Et voir si le nerf aura perdu son irritabilité¹."

Suite des notes de la p. 482.

4. "Faire arriver du curare par une artère dans un membre, afin de voir si les nerfs seront empoisonnés par le seul contact périphérique des nerfs ... Paralyser un membre en injectant du curare par un rameau artériel et en recevant le poison par la veine pour qu'il ne se généralise pas" (BERNARD, Op. cit., p. 76 et 142).

1. BERNARD, Op. cit., éd. GRMEK (1965), p. 121, 142, 148, 159, 176, 190 et 194.

A cette époque déjà, Bernard songeait à utiliser le curare comme moyen de recherche sur la sécrétion glandulaire. Il venait juste de publier une étude sur l'innervation de la glande sous-maxillaire, mais il n'explicitera que beaucoup plus tard, en 1864, sa conception sur le "frein nerveux des glandes" et le rôle des actions réflexes paralysantes dans les phénomènes de sécrétion.

Une question longuement débattue fut celle du rapport entre le mode d'action du curare et celui de la strychnine. Cette question avait une importance pratique : les deux substances peuvent-elles être employées l'une contre l'autre comme antidote ? Et, si le curare inhibe les états tétaniques dus à la strychnine, peut-il servir dans le traitement du tétanos ?

Bien que, en fait, le curare ne soit pas un contrepoison de la strychnine au sens strict du terme (l'administration de l'une de ces substances n'empêche point l'autre d'être mortelle)¹, l'emploi thérapeutique du poison sud-américain se trouva avoir un fondement dans la doctrine physiologique bernardienne. C'est pourquoi le grand maître de la physiologie française encouragea les expériences de son disciple italien Luigi Vella (1825-1886) et défendit le physiologiste italien contre les critiques de Velpeau et d'autres médecins².

Vella soutenait la thèse d'un antagonisme physiologique entre les effets de la strychnine et ceux du curare ; il préconisait l'utilisation du curare pour la résolution des spasmes dans le tétanos. Au reste, l'idée de cette utilisation n'était point de lui³.

1. Rappelons les recherches sur ce sujet de Virchow (1854), Glover (1855), Harley (1856) et Vulpian (1857).

2. Voir VELLA, "De l'antagonisme..." (1860) ; VELLA, "Emploi du curare dans le traitement du tétanos" (1859) ; BERNARD, "Réponse à des remarques de M. Velpeau..." (1859) ; BERNARD, "Remarques sur une communication de M. Gintrac" (1859).

3. L'honneur de la première idée revient aux expérimentateurs anglais du début du XIX^e siècle. Le chirurgien américain Lewis Albert Sayre (1820-1900) fit en 1858 au Bellevue Hospital (New York) la première application de curare chez un homme souffrant de tétanos traumatique. Il réalisa le projet du médecin anglais Campbell qui préconisait l'administration thérapeutique du curare à travers un doigt serré par une ligature. Voir CAMPBELL, "On woorara poison" (1851) et SAYRE, "Two cases of traumatic tetanus" (1858).

Mais Vella fit une démonstration spectaculaire : en soignant les blessés, après la bataille de Magenta (1859), dans l'hôpital militaire français de Turin, il appliqua le curare à trois soldats atteints de tétanos et il obtint un cas de guérison¹.

Nous ne pouvons suivre ici le débat passionné sur l'emploi thérapeutique du curare, les raisons de son échec au XIX^e siècle et sa renaissance triomphale au sein de la chirurgie actuelle².

L'attitude de Claude Bernard à l'égard de l'application médicale d'une drogue si puissante fut extrêmement prudente ; il ne donna de jugement sur aucun cas concret, mais il défendit avec vigueur l'idée d'un tel prolongement de la physiologie dans la pratique médicale.

Les flèches de Boussingault

Les chercheurs commencèrent alors à mieux se rendre compte de la diversité des poisons de flèches préparés par les Indiens d'Amérique. Deux médecins américains, William A. Hammond (1828-1900) de New York et Silas Weir Mitchell (1829-1914) de Philadelphie, publièrent, en juillet 1859, les résultats assez curieux obtenus dans leurs expériences sur deux variétés de curare, le corroval et le vao. Contrairement au curare habituel, ces substances tuaient en arrêtant le coeur, donc par une action qui ressemblait à celle du sulfo-cyanure de potassium. D'après les savants américains, le corroval et le vao agissaient aussi bien sur les muscles que sur les nerfs, et cela en abolissant progressivement, de la périphérie vers le centre, l'irritabilité musculaire, la sensibilité et la motricité³. Giraud-Teulon résuma pour le public français ces investigations alors toutes récentes et nota que "dans son cours de cette année 1859 au Collège de France, M. Claude Bernard

1. Voir VELLA, "Emploi du curare dans le traitement du tétanos" (1859). Un compte rendu passionnant de la discussion provoquée par la communication de Vella se trouve, sous le titre "Foreign correspondence", dans Med. Times and Gaz., n.s., t. 19, 1859, p. 342-344.

2. Nous avons l'intention de développer ce sujet au cours du chapitre sur l'anesthésiologie d'un livre consacré aux contributions de Claude Bernard à la médecine pratique. Pour l'emploi thérapeutique

a été aussi conduit à étudier de son côté ce nouveau produit toxique ... ; il attribuerait ces nouvelles propriétés à la présence dans cet extrait d'un poison végétal de l'espèce de l'upas¹".

Mitchell, fondateur de la neurologie aux Etats-Unis, était élève de Bernard en 1850-1851. Il rappelle comment, un jour, il aurait dit à Bernard : "Je pense ainsi et cela doit être le cas", et que le maître lui aurait répondu : "Pourquoi penser si vous pouvez expérimenter. Epuisez les expériences et pensez ensuite²."

L'ancien élève tenait Bernard au courant de ses recherches, comme le prouvent les envois dédicacés des publications de Mitchell. Le tiré à part sur le corroval arriva à Paris juste au moment où Bernard devait faire face à un problème semblable, c'est-à-dire déterminer les propriétés d'un poison de flèches inhabituel.

Voilà ce qui se passa. Dans la séance du 28 novembre 1858, "M. Boussingault met sous les yeux de l'Académie des flèches empoisonnées rapportées de l'Orénoque par un voyageur et dont il serait à désirer que l'action fut essayée par M. Claude Bernard ainsi que l'ont déjà été d'autres échantillons de curare provenant de diverses parties de l'Amérique tropicale³". Le voyageur ainsi mentionné dans le compte rendu hebdomadaire de l'Académie est un certain Milleroux. De retour de Guyane britannique, où il avait séjourné plusieurs années, Milleroux confia à Boussingault plusieurs flèches empoisonnées en l'assurant que

Suite de la note 2 de la p. 484.

du curare au XIX^e siècle, voir en particulier COWLEY (1861), DIEU (1863), THOMAS (1964) et MOLLARET (1965).

3. HAMMOND et MITCHELL, "Experimental researches relative to corroval and vao, two new varieties of woorara" (1859).

1. GIRAUD-TEULON, *Op. cit.*, p. 695.

2. Voir BURR, *Weir Mitchell, his life and letters*, New York 1930.

3. *C.R. Acad. Sci.*, t. 47, 1858, p. 851.

ce poison "n'est autre chose que le suc concentré de l'écorce de certaines lianes appartenant aux Strychneae¹". Convaincu qu'il s'agit de curare, Boussingault remet les flèches à Bernard en le priant de bien vérifier leur toxicité.

Cependant, ce contrôle de routine deviendra un véritable casse-tête. Les expériences que Bernard fait de juin à décembre 1859, soit seul, soit en collaboration avec Armand Moreau, montrent que le poison de ces flèches ne ressemble que très superficiellement au curare et que, par contre, il présente des analogies avec l'upas antiar, avec le corroval et surtout avec le venin de crapaud². Bernard parle brièvement de ces expériences lors de son cours sur la pathologie expérimentale mais, n'étant pas sûr des résultats, préfère s'en tenir à des considérations très générales³. En 1861, il prépare pour l'Académie un mémoire sur la nature du principe vénéneux des flèches de Boussingault ; ce texte ne fut jamais achevé ni présenté à la savante compagnie⁴.

Le mémoire de 1861 est très instructif, car - ainsi que l'écrit Bernard - "pour déterminer la nature de ce nouvel agent toxique, j'ai dû nécessairement comparer ses effets physiologiques avec ceux de tous les autres poisons de flèches que j'ai pu me procurer. Il m'a fallu expérimenter sur un très grand nombre d'animaux d'espèces différentes et j'ai rencontré des difficultés qui m'ont obligé, comme on le verra, à résoudre des questions intercurrentes qui ont un grand intérêt pour la physiologie générale. " En effet, le nombre et la variété des expériences bernardiennes sur les propriétés toxicologiques des flèches de Boussingault sont surprenants. Il expérimenta comparative-

1. C.R. Acad. Sci., t. 47, 1858, p. 973.

2. Voir Ms. 8h, p. 189, 193-194, 201-202, 210-226, 232-247 et 249-258 ; Ms. 31a, f. 1-32 et 48-50.

3. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 150-151.

4. Nous avons publié le texte intégral de ce mémoire. Voir GRMEK, Poisons de flèches, p. LXXXIV-XCIII.

ment sur ce poison particulier et sur une série d'autres substances : le curare commun, l'extrait de la noix vomique, l'upas, l'antiar, le corroval, le vao, le poison des Bushmans et, enfin, le venin de crapaud.

"Le poison de flèches de crapaud ne m'est jamais venu sous la main - écrit Bernard - mais MM. Boussingault et Roulin¹ m'ont dit qu'on en préparait. En jugeant par les effets connus d'après les expériences de MM. Vulpian et Gratiolet², on doit le ranger dans les poisons musculaires et ayant beaucoup d'analogies avec les flèches de Boussingault³."

Crapaud tué par son propre venin

La toxicité de la sécrétion des glandes cutanées du crapaud commun et de la salamandre terrestre est connue depuis la plus haute antiquité. Les verrues découpées ou la peau desséchée de ces animaux entraient couramment dans la composition des philtres de la sorcellerie d'antan. Le crapaud séché et réduit en poudre fit longtemps partie de l'arsenal thérapeutique des médecins chinois et européens. On l'appréciait surtout dans le traitement de l'hydropisie. La pharmacologie moderne ne saurait proscrire cette indication ancienne, si ce n'est pour des difficultés de dosage. En effet, le venin de crapaud renferme des substances chimiques qui, par leur constitution, se rapprochent des glycosides de la digitale et qui possèdent une action pharmacologique

1. Pour ces renseignements de Roulin, voir BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 255. Bernard eut également connaissance d'une note de M. Révoil informant l'Académie des Sciences que les Indiens habitant le versant occidental de la cordillère des Andes utilisent des crapauds pour empoisonner leurs flèches de chasse (C.R. Acad. Sci., t. 40, 1855, p. 1153).

2. Bernard fait allusion aux communications sur le venin de crapaud présentées par P. Gratiolet et S. Cloez à l'Académie des Sciences (séances du 21 avril 1851 et du 11 mai 1852) et par Vulpian à la Société de Biologie (en 1854 et en 1856).

3. Ms. 31a, f. 30. Ce texte est rédigé en 1861.

presque identique à celle de la digitaline. La bufotaline, principe actif du venin du crapaud commun, est un violent poison du muscle cardiaque.

Mais n'anticipons pas. Au temps de Claude Bernard, on ignorait tout de la chimie des bufotoxines ; les anciennes connaissances empiriques sur les propriétés cardiotoniques du venin de crapaud étaient oubliées et à peine commençait-on à étudier le mécanisme de l'intoxication expérimentale par cette drogue animale. C'est à Vulpian que l'on doit les premières recherches expérimentales fournissant des renseignements précis sur le mode d'action du venin de crapaud. Ses expériences étaient calquées sur celles de Bernard concernant l'intoxication curarique.

En inoculant le produit des glandes cutanées de crapauds (Bufo bufo et B. calamita), du triton (Triturus vulgaris) et de la salamandre terrestre (Salamandra salamandra) à divers animaux, Vulpian avait constaté une mort très prompte, aussi bien chez les oiseaux et les petits mammifères que chez la grenouille. L'effet le plus marquant des venins de crapaud et de triton était l'arrêt du coeur et l'abolition ultérieure de la contractilité de divers muscles. Le venin de la salamandre produisait un état convulsif très remarquable et ne paraissait pas exercer une influence sur l'activité cardiaque. Bien que plus violent en apparence, à cause des troubles nerveux qu'ils suscitait, ce dernier poison tuait plus lentement que le venin de triton et surtout de crapaud. En insinuant ce venin dans le corps des crapauds eux-mêmes, Vulpian n'obtenait aucun effet néfaste. Il en conclua donc ceci : "Le venin de crapaud n'exerce aucune action toxique sur les crapauds. J'ai introduit le venin en grande quantité, à l'état frais, soit sous la peau de diverses régions du corps, soit dans l'estomac, et il n'y a jamais eu aucun indice d'intoxication¹." Énoncée sous cette forme en 1854, la conclusion de Vulpian fut encore élargie en 1856 : ni le tri-

1. VULPIAN, "Sur le venin du crapaud commun" (1854), p. 137.

ton, ni la salamandre ne paraissant souffrir de leur propre produit toxique, il s'ensuivrait que "le venin des batraciens venimeux n'empoisonne pas l'animal qui le sécrète¹".

Bernard fut immédiatement choqué par une telle affirmation. Elle lui rappela la conclusion analogue de Fontana sur le venin de vipère. Cela lui semblait contredire deux principes de l'expérimentation biologique : unité des propriétés élémentaires de la vie et déterminisme des phénomènes. Le fond de sa pensée à ce propos, Bernard le dévoila dans un texte tardif : "On a insisté - écrit-il - surtout sur certaines différences qui existent entre l'homme et les animaux au point de vue toxique et thérapeutique. On a dit : comment veut-on conclure puisqu'il y a des substances qui sont poisons pour certains animaux et qui ne le sont pas pour d'autres et des substances qui empoisonnent l'homme et pas les animaux. On a cité à ce sujet les hérissons qui ne sont pas empoisonnés par l'acide prussique, la chèvre qui mange de la belladone, les moutons qui prennent des doses énormes d'arsenic, les crapauds qui ne s'empoisonnent pas eux-mêmes par leur venin, les poissons électriques qui ne ressentent pas l'électricité, les poissons de mer qui ne reçoivent pas l'influence du sel. Toutes ces choses sont fausses comme explication. Parce que si l'on admettait cela la science serait impossible. Les gens qui vous feront ces objections en disant c'est un fait ne disent rien ; il ne s'agit pas du fait, mais c'est l'explication qu'il faut connaître. Or, elle se trouve dans des conditions secondaires d'absorption ou dans un mithridatisme acquis, ainsi que je l'ai dit ailleurs²." La note en bas de page qui accompagne ce texte est encore plus révélatrice : "Il faut être l'esclave d'un fait ; c'est un fait brutal, dit-on, et on croit dire quelque chose de très scientifique. Sans doute faut-il croire aux faits, mais il ne faut pas y croire

1. VULPIAN, "Etude physiologique des venins du crapaud, du triton et de la salamandre terrestre" (1856).

2. BERNARD, Principes de médecine expérimentale (1947), p. 249.

aveuglement. Nous avons le raisonnement pour éclairer les faits, et les faits pour modérer l'imagination et arrêter le raisonnement. Ainsi un expérimentateur, qui aurait empoisonné un crapaud avec son venin sans résultat ou une chèvre par la belladone sans résultat, dira : je suis conséquent ; oui, mais il y a des faits auxquels on ne peut pas croire parce que l'esprit a la certitude qu'il en est autrement. Je n'ai pas pu croire au crapaud à cause de cela. J'aurais dû, si je n'avais pas réussi, donner ma démission de physiologiste."

Ses premières expériences sur le venin de crapaud, Bernard les fit à la suite des investigations sur les flèches de Boussingault. En 1859, il se rendit compte de l'analogie entre l'intoxication par les flèches de Boussingault et celle décrite par Gratiolet et Vulpian à propos des venins d'origine batracienne. Il eut alors l'idée de tenter l'empoisonnement d'un crapaud par une des susdites flèches. L'expérience réussit à merveille :

"On insinua et on laissa sous la peau du dos d'un crapaud calamite l'extrémité d'une flèche empoisonnée. Au bout d'une demi-heure le crapaud fut pris d'affaiblissement dans les membres ; il perdit la faculté des mouvements spontanés, mais il conserva la sensibilité, ainsi que les mouvements réflexes qui étaient devenus exagérés et comme convulsifs ; après une heure le crapaud était mort ; les muscles et le corps étaient flasques, et la rigidité cadavérique ne survint que plus tard²."

Dans l'édition imprimée de ses Leçons de pathologie expérimentale professées au Collège de France 1859-1860, Bernard écrit : "Enfin, un dernier caractère qu'on attribue généralement aux venins, c'est de ne pas empoisonner les animaux qui les produisent ; on avait admis qu'il était ainsi pour la vipère, et pour le crapaud on était arrivé à la même conclusion ; il s'agissait donc de vérifier encore ce dernier point, car j'avais constaté que les crapauds sont assez promptement

1. Ms. 31a, f. 48.

empoisonnés par les flèches. Or, les expériences que nous avons tentées à cet égard ne peuvent laisser aucun doute ; le crapaud succombe à l'action de son propre venin, seulement il est vrai de dire qu'il résiste à l'empoisonnement bien plus longtemps que la grenouille¹."

Dans les notes prises par Benjamin Ball (1834-1893) lors du cours de 1859-1860, ce paragraphe est rédigé d'une manière lapidaire et vague. Effectivement, c'est surtout en 1863 que Bernard tua les crapauds par un extrait filtré de la peau appartenant à un animal du même genre. Il montra qu'il est plus facile d'empoisonner un crapaud commun par le venin de crapaud calamite que par celui de sa propre espèce. "Je répétais - écrit Bernard - les expériences de M. Vulpian sur le crapaud ; je les repris en me plaçant exactement dans les mêmes conditions que l'auteur, et j'obtins en effet les résultats qu'il avait annoncés. Comme lui, j'inoculai au crapaud la même quantité de venin avec laquelle on tue une grenouille à coup sûr, et le crapaud ne mourut pas ; mais en forçant la dose de venin, j'arrivai à empoisonner le crapaud tout aussi bien que la grenouille. Le crapaud pouvait donc être empoisonné par son propre venin comme la grenouille, mais il fallait pour cela une quantité de venin plus considérable. Voilà toute la différence. Sans doute, ceci est bien encore une différence, mais c'est une différence d'un tout autre ordre, et qui n'a plus les mêmes conséquences que celle qui découlait des conclusions de M. Vulpian : au lieu d'être une différence dans la nature des propriétés, c'est une simple différence de degré³."

Claude Bernard ne publia pas immédiatement les résultats de ces recherches, mais il en parla à Vulpian. Celui-ci informa la Société de Biologie que sa conclusion d'autrefois "était trop absolue".

1. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 152.

2. Ms. 31a, f. 100-103 et Ms. 8d, p. 391.

3. Voir Revue des cours scientifiques, t. 6, 1869, p. 159-160.

"M. Claude Bernard - écrit Vulpian - qui fit des expériences nouvelles sur ces venins, reconnut que l'on peut empoisonner les crapauds avec leur propre venin, et je fus bientôt à même de confirmer ce qu'avait vu M. Cl. Bernard ... Il est probable que dans mes premières expériences, j'avais eu entre les mains des crapauds dont le venin était relativement peu actif, et c'est pour cela que je n'avais pas réussi à empoisonner les crapauds sur lesquels j'avais fait mes essais. Il faut donc modifier complètement la conclusion à laquelle j'étais arrivé, et au lieu de dire que le venin de crapaud n'empoisonne pas les crapauds, il faut dire qu'il ne les empoisonne qu'à fortes doses. L'effet est d'ailleurs le même que sur les autres batraciens, et comme l'a indiqué M. Bernard, il arrête aussi les mouvements du coeur des crapauds¹."

Son propre point de vue, Bernard l'expliqua longuement dans l'un des "exemples" qui émaillent la troisième partie de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale², puis dans une leçon sur la critique expérimentale³. Dans les deux cas, Bernard se sert de sa victoire sur Vulpian pour illustrer la thèse selon laquelle "le principe de déterminisme repousse de la science les faits irrationnels". La conclusion initiale de Vulpian apparaît d'emblée comme irrecevable, "car admettre que des éléments organiques identiques quant à leur structure et à leurs propriétés physiologiques, cessent d'être identiques devant une action toxique identique, ce serait prouver qu'il n'y a pas de déterminisme nécessaire dans les phénomènes, et dès lors la science se trouverait niée par ce fait. C'est en vertu de ces idées que j'ai repoussé le fait mentionné ci-dessus comme irrationnel et que j'ai voulu répéter des expériences, bien que je ne doutasse pas de leur exactitude, comme fait brut⁴."

1. VULPIAN, "Note relative à l'action du venin des batraciens..." (1864), p. 188.

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 315-317.

3. BERNARD, "L'empirisme et le rationalisme dans l'expérimentation physiologique ; la critique expérimentale" (1869), p. 155-160.

4. BERNARD, Introduction (1865), p. 316-317.

Sans doute, Bernard est dans le vrai, mais pour suivre son raisonnement il faut se placer au niveau cellulaire, voire moléculaire, c'est-à-dire au niveau du contact entre le poison et les récepteurs. Au niveau de l'organisme interviennent des facteurs immunologiques que Bernard ne connaissait que très vaguement. Il admettait seulement le "mithridatisme acquis", à savoir l'immunisation active contre les poisons¹. Il niait l'immunité naturelle parce qu'il ne lui trouvait pas d'explication rationnelle. Et pourtant nous savons aujourd'hui qu'une telle immunité existe, sans que cela affecte le déterminisme de la réaction poison-récepteur. Dans le cas concret de crapaud, l'immunité est due à des antitoxines spécifiques². Il est certain que Bernard, créateur du concept de "milieu intérieur", aurait aimé la solution théorique apportée par l'immunologie moderne.

1. "Il y a un fait très remarquable, c'est que cette sensibilité organique s'érousse sous l'influence de l'action répétée des mêmes agents ; ainsi des poisons, des agents physiques n'agissent que plus difficilement ; c'est ce qui a eu lieu pour le crapaud qui devient insensible à son venin, ce qui a lieu pour la torpille qui devient insensible à l'électricité ... C'est là une tolérance, mais ce n'est pas une différence absolue : c'est une résistance plus grande, comme les mangeurs d'opium, les fumeurs habitués, etc." (BERNARD, Principes de médecine expérimentale, 1947, p. 156). Plusieurs points de cette réflexion méritent d'être discutés. Notons que, d'après Bernard, le crapaud devient insensible à son venin et ne l'est pas dès sa naissance. La confusion entre les facteurs chimiques et les facteurs physiques est déplorable, mais elle est essentielle : l'erreur de Bernard consiste précisément dans son désir de ramener l'immunisation à un modèle physique. Il englobera dans la même appréciation la vaccination et l'adaptation au rayonnement solaire : "L'organisme se mithridatise, c'est-à-dire s'habitue non seulement aux agents physiques, comme la sensibilité de la peau s'érousse, mais il se mithridatise contre des agents morbides." L'image qui, pour Bernard, explique l'immunisation n'est pas celle d'une transformation chimique mais celle d'un corps qui s'érousse mécaniquement. Bernard note ce projet : "Il faudra essayer de rendre le crapaud plus sensible à son venin en diminuant sa résistance musculaire par un long jeûne, par exemple" (Cf. BINET, Esquisses ..., p. 70). Derrière tous ces raisonnements, on voit à l'oeuvre une idée particulièrement séduisante : réduire autant que possible les différences qualitatives à de simples différences de degré.

2. Voir PHISALIX, Animaux venimeux et venins (1922).

La belle Clorinde
ou la douleur non exprimable

Cédant aux sollicitations du fameux publiciste Charles Buloz, fondateur de la Revue des Deux Mondes, Bernard écrivit, en 1864, un article sur le curare à l'intention des non-spécialistes¹. Rédigées avec autant d'élégance que de compétence, ces pages remportèrent un vif succès, à la fois littéraire et scientifique. Par exemple, Pierre Larousse n'hésita pas à les incorporer presque intégralement dans son Dictionnaire universel du XIX^e siècle².

Avec ce chef-d'oeuvre de vulgarisation scientifique, Claude Bernard faisait savoir à ses contemporains qu'un poison n'est pas seulement un agent de destruction de la vie ou un moyen de guérison des maladies, mais qu'il peut être aussi "un instrument qui dissocie et analyse les phénomènes les plus délicats de la machine vivante". Après un historique qui se lit comme un roman d'aventures indiennes, Claude Bernard décrit les fibres musculaires et les cellules nerveuses, explique comment il a d'abord montré que le curare "tue l'élément nerveux et respecte l'élément musculaire" (ce qui "a résolu la question de ce qu'on appelait l'irritabilité hallérienne"), pour parvenir ensuite à prouver que ce poison agit exclusivement sur les nerfs moteurs. L'expérience d'intoxication partielle est devenue, grâce à quelques modifications raffinées, un spectacle surprenant. Voici en quels termes Bernard raconte l'histoire de la grenouille paralysée qui nage et qui s'avance vers le Soleil :

"Sur une grenouille très vivace j'ai intercepté le passage du sang artériel dans les jambes du train de derrière par la ligature des artères, en ayant soin de laisser intacts les nerfs qui font communiquer ces membres avec la moelle épinière. Après cette opération, la

1. BERNARD, "Etudes physiologiques sur quelques poisons américains. I, Le curare", Revue des Deux Mondes, n° du 1^{er} septembre 1864, p.164-190.

2. LAROUSSE, Dict. univers. du XIX^e siècle, édition originale,

grenouille avait conservé toute son agilité, sautait et nageait comme à l'ordinaire. Alors je l'empoisonnai en lui insinuant un petit fragment de curare sous la peau du dos. Après cinq minutes, la grenouille s'affaissa, ses jambes de devant, ayant perdu leur ressort, s'écartèrent, et la mâchoire inférieure de l'animal reposait sur la table. Après sept ou huit minutes, la grenouille était morte et sans mouvement. Quand on pinçait la peau de la tête, du corps ou des pattes de devant, il n'y avait aucun mouvement ni aucune réaction vitale dans ces parties empoisonnées ; mais la grenouille agitait aussitôt avec violence ses deux pattes de derrière, qui avaient été préservées de l'empoisonnement par la ligature des artères. Ce résultat était constant même après les plus légères piqûres dans la partie du corps empoisonnée. Quand on mettait la grenouille dans l'eau et qu'on excitait une partie quelconque de son corps, elle nageait parfaitement avec ses deux jambes de derrière, qui poussaient devant elles le reste du corps complètement immobile, quoique sensible ; mais non seulement notre grenouille avait conservé la sensibilité dans le train antérieur de son corps paralysé par le poison, elle y avait encore conservé ses sens et sa volonté. En effet, si l'on couvrait le vase où l'on avait introduit la grenouille de manière à la placer dans l'obscurité, et si ensuite on faisait subitement pénétrer un rayon de soleil en déplaçant le couvercle, on apercevait le tronçon de la grenouille flasque et incliné en bas s'avancer volontairement vers le soleil à l'aide des deux jambes de derrière. J'ai répété l'expérience très souvent ; elle a toujours réussi¹."

----- Suite de la note 2 de la p. 494

s.v. "Curare". Une réimpression de cet article parut aussi dans BERNARD, La science expérimentale (1878), p. 237-315. Traduction anglaise dans FAULCONER-KEYS, Foundation of Anesthesiology (1965), vol. II, p. 1160-1182. Traduction allemande, avec un bon commentaire, dans BERNARD, Ausgewählte physiologische Schriften, (1966), p. 83-133. D'après ROSTAND (Hommes d'autrefois..., 1966, p. 84), c'est dans cet article que se manifestent à plein les qualités littéraires de Claude Bernard. Lors de la candidature de Bernard à l'Académie Française, cette collaboration à la Revue des Deux Mondes fut évoquée comme un argument en sa faveur.

1. BERNARD, La Science expérimentale, p. 292-294.

La découverte de la localisation de l'effet curarique à la partie périphérique des nerfs moteurs n'apparaît pas, à première vue, comme un événement pouvant intéresser et impressionner le grand public. Mais Bernard attire adroitement l'attention sur certains aspects de ce phénomène susceptibles de donner des frissons aux belles lectrices et aux gens du monde. La mort, en apparence tellement douce, que provoque le curare, est en effet la plus atroce que l'imagination puisse concevoir. Chez l'organisme intoxiqué, un simple sommeil paraît être la transition de la vie à la mort. En fait, derrière ce calme forcé, écrit Bernard, se cache une peine indescriptible :

"Peut-on concevoir une souffrance plus horrible que celle d'une intelligence assistant ainsi à la soustraction successive de tous les organes qui, suivant l'expression de M. de Bonald, sont destinés à la servir, et se trouvant en quelque sorte enfermée toute vive dans un cadavre ? Dans tous les temps, les fictions poétiques qui ont voulu émouvoir notre pitié nous ont représenté des êtres sensibles renfermés dans des corps immobiles. Notre imagination ne saurait rien concevoir de plus malheureux que des êtres pourvus de sensation, c'est-à-dire pouvant éprouver le plaisir et la peine, quand ils sont privés du pouvoir de fuir l'un et de tendre vers l'autre. Le supplice que l'imagination des poètes a inventé se trouve produit dans la nature par l'action du poison américain. Nous pouvons même ajouter que la fiction est restée ici au-dessous de la réalité. Quand le Tasse nous dépeint Clorinde incorporée vivante dans un majestueux cyprès, au moins lui a-t-il laissé des pleurs et des sanglots pour se plaindre et attendrir ceux qui la font souffrir en blessant sa sensible écorce¹."

Mais abandonnons la poésie. Si Claude Bernard donnait de temps en temps de tels petits coups de chapeau au doux péché de sa jeunesse, son dévouement à la science restait total. Et la conscience que, en

1. Ibid., p. 297.

les curarisant, il faisait atrocement souffrir les animaux de ses expériences, n'arrêta point ce genre de recherches. Oubliant les douleurs de l'amazone sarrasine que le poète de la Jérusalem délivrée immobilise sans l'insensibiliser, Bernard recommande le curare comme "moyen contentif" dans les vivisections. Avec des doses savamment étudiées, il est possible de paralyser un animal sans que la mort s'ensuive. "Les animaux, exactement comme s'ils étaient solidement attachés sur une table de laboratoire, sont véritablement enchaînés pendant plusieurs heures dans de telles expériences, qui offrent d'ailleurs de l'intérêt à beaucoup d'autres points de vue".

En France, le mouvement antivivisectionniste n'a jamais été en vogue. Par contre, dans les pays de tradition anglo-saxonne, il secouait de temps en temps l'opinion publique. Les expériences de Claude Bernard firent même l'objet d'une interpellation au Parlement britannique. En publiant son article sur le curare, Bernard donnait à ses adversaires¹ un solide bâton pour se faire battre. A la lumière de ses découvertes sur le lieu d'action du curare, la contention des animaux par ce moyen apparaissait comme une technique particulièrement cruelle. La cible des attaques antivivisectionnistes, leur véritable bête noire, était Magendie ; on ne cessait de lui reprocher, et cela encore longtemps après sa mort, d'avoir exacerbé les souffrances de pauvres chiens ou lapins en les immobilisant par le curare pour pouvoir les mutiler plus aisément. Il est parfaitement vrai que Magendie s'était servi du curare comme moyen contentif, mais à sa décharge il faut dire que, de son vivant, on croyait que cette drogue abolissait la sensibilité et non seulement le mouvement. Le curare était pour

1. Détail pénible : l'épouse de Bernard fut une antivivisectionniste acharnée. Elle inculqua à ses deux filles une véritable haine pour les expériences de leur père. Par la volonté de ces demoiselles, les restes de l'héritage de Claude Bernard et les droits d'auteurs posthumes de ses ouvrages servirent à fonder et maintenir un cimetière de chiens.

Magendie un anesthésique et, s'il l'utilisait dans ses expériences, c'était, paradoxe malheureux, dans un certain souci d'humanité.

Par ailleurs, il faut aussi souligner que l'opinion de Bernard sur la conservation de la sensibilité était contestée. Plusieurs physiologistes soutenaient que le curare agit également sur le système nerveux central et que la paralysie curarique s'accompagne d'une diminution de la sensibilité. La variété des curares de commerce rendait illusoire tout accord sur les détails de leur action anesthésique¹.

L'article sur le curare était conçu comme la première partie des "Etudes physiologiques sur les poisons de flèches américains". La deuxième partie, portant le sous-titre "II. Poisons du coeur", devait traiter du corroval, des flèches de Boussingault et du venin de crapaud. Ce texte n'a jamais paru. On en connaît un brouillon².

En janvier 1866, Bernard pensait encore à sa promesse. Nous avons trouvé cette note manuscrite qui s'y rapporte : "Revue des Deux Mondes. Il y aura à faire un certain nombre d'articles sur les poisons qui seront la suite naturelle de mon premier article sur le curare et qui donneront les principaux mécanismes de la mort. Tous ces articles réunis reparaitront en un volume. Il faudra y faire entrer la strychnine, l'oxyde de carbone. L'oxyde de carbone est un poison qui n'agit pas sur les nerfs. Il constitue donc un exemple important d'une action chimique au lieu d'une action nerveuse³. Dans mon prochain article sur les pseudo-curares, j'aurai à revenir un peu sur le curare, à propos de l'extraction de la curarine, et de la plante si je peux la connaître, et aussi de ce fait que le nerf moteur meurt de la mort naturelle et est extrait en quelque sorte au milieu des éléments sensitifs et musculaires qui restent intacts ; ce qui prouve bien l'autonomie des éléments (quoiqu'il y ait une harmonie vitale par l'action réciproque

1. Voir THOMAS, Curare ... (1964), p. 41.

2. Ms. 31a, f. 44-66 et 174-179.

3. Distinction curieuse. Elle joua un grand rôle dans la théorie bernardienne sur les modalités de la pathogenèse.

constante des éléments nerveux les uns sur les autres et sur les muscles). Il faudra introduire et développer cette idée de liberté et de subordination physiologiques. Il faudra reparler des poisons musculaires qui sont des poisons nerveux. Comment les asticos résistent à ce poison musculaire (pseudo-curare) ; parler des végétaux qui ne sont pas empoisonnés (thèse de Révoil). Le poison n'atteint donc pas la vie ; il n'atteint qu'un mécanisme. Le taureador [sic] qui foudroie l'animal en le piquant à la nuque n'atteint que le noeud d'un mécanisme concentré et perfectionné, etc.¹"

Nous reviendrons encore sur des sujets esquissés dans cette note. Entre l'article de la Revue des Deux Mondes (septembre 1864) et cette note (janvier 1866), Claude Bernard avait beaucoup expérimenté² et plusieurs fois exprimé ses idées sur l'intoxication curarique.

Durant l'hiver 1864-1865, tout un cours du Collège de France fut consacré à la révision générale des idées et des expériences sur le curare. Emile Alglave (1842-1928), jeune juriste et écrivain talentueux, recueillit ces leçons et prit soin de leur publication³.

En juin 1865, Claude Bernard soumit à l'Académie des Sciences une note relative aux effets de la curarine cristallisable, substance qui venait d'être isolée dans son laboratoire par un jeune collaborateur allemand⁴. Et, la même année, dans son Introduction, l'illustre maître traça l'historique que nous avons placé en tête de ce chapitre. Il reprit ce sujet encore une fois, avec des détails particulièrement ins-

1. Ms. 10d, p. 2-3.

2. Voir en particulier les Ms. 7i et Ms. 8d du Collège de France et un registre de laboratoire conservé actuellement au Musée Claude Bernard à Saint-Julien. Ce registre n'est pas rédigé par Bernard. Il est néanmoins important parce qu'il contient des notes prises à son cours et la description des expériences sur le curare faites dans son laboratoire du 5 janvier au 25 juin 1865.

3. BERNARD, "Physiologie générale. Cours du Collège de France", (1864-1865). On doit également à Alglave la publication sous forme de livre du cours de Bernard sur les propriétés des tissus vivants. La quinzième leçon de ce cours, professée le 17 mai 1864, traite de l'action du curare, mais n'apporte rien de nouveau (BERNARD, Leçons sur les propriétés des tissus vivants, 1866, p. 251-263).

4. Voir C.R. Acad. Sci., t. 60, 1865, p. 1327-1329.

tructifs, dans son Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France (1867).

Un cahier de Claude Bernard contient une longue liste d'"expériences à faire pour mon Rapport"¹. Or, bon nombre de ces projets expérimentaux concernent le curare et la strychnine. C'est significatif, car le Rapport devait traiter uniquement des questions essentielles de la physiologie générale. Les expériences ainsi décidées à la veille de la rédaction du Rapport étaient censées trancher quelques grands problèmes. En fait, pour Bernard à cette époque, c'est-à-dire vers 1865-1867, les expériences sur le curare et la strychnine mettaient en jeu les conceptions fondamentales de la neurophysiologie. Les arguments en faveur de l'identité des propriétés élémentaires des nerfs moteurs et sensitifs, la découverte des plaques terminales et l'étude des phénomènes électriques de l'excitation nerveuse risquaient fort de renverser l'ancien schéma de la neurophysiologie bernardienne.

A y regarder de près, on doit constater que presque toutes les expériences nouvelles de Bernard n'avaient d'autre but que de trouver des réponses aux objections de Vulpian.

Nous verrons que Bernard avait refusé l'explication de la curarisation qui tenait pour responsable la mise hors fonction de la plaque terminale. Pour lui, le curare tue le nerf moteur et non pas une structure intermédiaire. Sinon, la belle démonstration bernardienne de l'abolition sélective de la motricité perdait toute sa signification physiologique. En 1864, Claude Bernard inventa une nouvelle théorie expliquant "le mécanisme réel de la mort du nerf moteur dans l'empoisonnement par le curare". Séduit par son concept de milieu intérieur, Bernard considérait le sang comme un intermédiaire actif et non comme un simple véhicule du curare. Par son mécanisme intime, la mort du nerf curarisé ne différerait pas de la mort par anémie.

1. Ms. 10d, p. 7-15.

Publiée pour la première fois dans le cadre du cours de 1864-1865, la nouvelle théorie de Bernard fut développée et systématiquement défendue dans le Rapport¹.

En 1869, lors de son cours au Collège de France, Claude Bernard parla de l'utilisation du curare "comme moyen contentif physiologique" et publia quelques renseignements précieux sur la curarisation non mortelle².

Pendant la dernière décennie de sa vie, Claude Bernard réfléchit beaucoup sur le mode d'action du curare et de la strychnine. Jusqu'à son dernier souffle il ne cessa d'instituer des expériences et d'observer le comportement des animaux intoxiqués³. Ses anciennes idées ne le contentaient plus, mais il ne savait pas dans quelle autre direction, vraiment nouvelle, il pouvait s'engager.

Les publications qui lui venaient de Vulpian, de ses anciens élèves Kühne et Giannuzzi, de Koelliker, de Bidder et de tant d'autres physiologistes, lui apprenaient que la théorie de la plaque motrice poursuivait sa marche triomphale. Bernard ne désarmait pas. Son chemin se détachait de plus en plus de celui de la majorité des physiologistes. Ses dernières expériences étaient guidées par deux idées maîtresses qui ne recevront pas de confirmation : 1° l'analogie entre la curarisation et l'asphyxie et 2° le "décrochement" (on dirait aujourd'hui le blocage de la synapse) du nerf moteur dans la moelle. Il publia quelques conclusions nouvelles dans ses leçons sur les anesthésiques⁴ et, en 1875, présenta à la Société de Biologie une note où il compare l'action de la strychnine à celle du curare, en insistant encore sur l'antagonisme de ces deux intoxications⁵. Il étudia

1. Voir en particulier les pages 18-21, 25, 160-161, 167-169 et 181-182.

2. BERNARD, "Cours de médecine expérimentale au Collège de France" (1868-1869), p. 573-576, 591-592, 665-672 et 689-700.

3. Voir les comptes rendus détaillés dans GRMEK, Poisons de flèches, p. CVI-CLIV. D'une importance particulière sont des considérations qui se trouvent dans le Ms. 1b.

4. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie (1875).

5. BERNARD, "Strychnine et curare" (1875).

également l'influence du curare sur la calorification¹. Une lettre sur le curare, que le docteur C. Jobert écrivit à Bernard pour l'informer comment les indigènes de Para préparent ce poison, arriva au destinataire sur son lit de mort².

La curarine

La grande diversité des curares préparés par les Indiens gênait énormément les expérimentateurs européens et rendait particulièrement périlleux l'usage thérapeutique de cette matière végétale qui comportait des principes actifs en doses inconnues.

Bernard eut l'occasion d'expérimenter avec une vingtaine de curares d'origine différente et qui lui étaient parvenus soit fixés sur des pointes de flèches, soit renfermés dans des calebasses ou dans de petits pots d'argile. En sus du curare obtenu par Goudot, Boussingault et Edwards, il reçut du docteur Pouget une flèche sud-américaine empoisonnée ; puis, une calebasse contenant du curare du Paraguay lui fut donnée par le chimiste Vincent ; une autre sorte de curare, celle-là provenant des bords de l'Orénoque, arriva dans son laboratoire grâce à un don de l'explorateur Emile Carrey (1820-1880) ; un pot de curare lui fut transmis par le célèbre chirurgien Nélaton. Enfin, Pierre Rayer (1793-1867), professeur de médecine, président de l'Académie des Sciences et protecteur de Bernard, lui procura une calebasse de curare provenant du Venezuela³.

Le rapport entre les toxicités de ces diverses sortes de curare pouvait varier, constata Glaude Bernard en 1865, jusqu'à 1 : 6. Quelques années auparavant, il avait déjà établi les mêmes variations de toxicité chez les extraits alcooliques de noix vomique.

1. BERNARD, Leçons sur la chaleur animale ... (1876).

2. JOBERT, "Sur la préparation du curare ..." (1878).

3. Voir Revue des cours scient., 1865, p. 349.

Bernard eut à se prononcer, nous informe Alglave, sur les causes de déplorables accidents survenus chez des malades qui subissaient un traitement par les préparations strychniques. "On constata que le jour de l'accident on avait entamé un nouveau pot d'extrait alcoolique de noix vomique, le précédent se trouvant épuisé. M. Claude Bernard fut alors prié d'examiner la variabilité de l'extrait alcoolique de noix vomique. Afin de pouvoir procéder comparativement dans cette recherche, il essaya plusieurs pots d'extrait alcoolique de noix vomique pris au hasard dans de très bonnes pharmacies. Après avoir au préalable desséché convenablement ces divers extraits, il les diluait dans des quantités d'eau de plus en plus considérables, mais toujours parfaitement connues; puis il essayait la force comparative de ces diverses dissolutions avec des réactifs vivants, c'est-à-dire avec des grenouilles auxquelles il les administrait. M. Claude Bernard put ainsi constater que les extraits de noix vomique avaient une concentration et par suite une énergie des plus variables, à tel point que les uns étaient cinq ou six fois plus actifs que les autres. Les accidents qui s'étaient produits n'avaient plus rien d'étonnant¹."

Quand nous administrons un remède, déclare Claude Bernard, il faudrait que nous puissions toujours dire exactement ce que nous donnons, et en quelle quantité nous le donnons ; autrement, chaque administration de médicament n'est qu'une expérience empirique faite sur les hommes.

Il était donc hautement désirable d'isoler le principe actif des curares préparés par les indigènes d'Amérique tropicale : la curarine. C'étaient Boussingault et Roulin qui avaient ainsi désigné cette substance ; ils la considéraient comme un alcaloïde mais malgré tous leurs efforts ils n'étaient point parvenus à connaître sa composition chimique, ni même à faire cristalliser soit la curarine, soit ses sels.

1. Ibid., p. 348.

Un jeune physiologiste allemand, Wilhelm Preyer (1841-1897), suivait avec enthousiasme le cours de Claude Bernard au Collège (année universitaire 1864-1865). Ayant remarqué l'habileté de ce jeune homme dans les opérations chimiques, Bernard lui confia la tâche d'obtenir de la curarine dans un état aussi pur que possible. Le résultat dépassa les espoirs du maître, ainsi que le montrent les notes présentées à l'Académie des Sciences en juin 1865. La substance, isolée par Preyer à partir de trois différentes sortes de curare et également de fruits de Paullinia cururu, s'était révélée au moins vingt fois plus énergique que le plus fort des curares dont on l'avait extraite¹.

D'après les expériences de Claude Bernard, les effets physiologiques de la curarine étaient absolument identiques, à l'intensité près, à ceux du curare ; d'où la conclusion bernardienne, séduisante mais fausse, que les curares doivent leur activité toxique à un seul principe actif².

La curarine serait, selon Preyer, une substance basique cristallisant en prismes quadrilatéraux incolores ; elle ne contiendrait pas d'oxygène et aurait la formule brute $C_{10}H_{15}N$. L'alcaloïde provenant du curare et celui extrait de Paullinia seraient absolument identiques³.

Le travail de Preyer fut généralement reconnu et on considéra sa curarine comme un alcaloïde chimiquement pur. En 1878, immédiatement après la mort de Bernard, un chimiste allemand, Th. Sachs, démontra les défauts de la méthode de Preyer. D'après Sachs, cette curarine se composerait surtout de "phosphate et de carbonate de sodium, avec des impuretés organiques". L'activité toxique ne serait pas due à la substance cristallisée mais aux impuretés⁴. La critique de Sachs était parfaitement justifiée.

1. BERNARD, "Notes sur les effets physiologiques de la curarine" (1865) ; PREYER, "Sur le principe actif du curare" (1865).

2. BERNARD, Op. cit., p. 1329.

3. PREYER, Op. cit., p. 1346-1348.

4. SACHS, "Ueber Curarin" (1878).

Découverte de la plaque motrice

La découverte de la "plaque terminale" des nerfs moteurs est sans doute un tournant critique dans l'histoire des recherches sur le curare. Cependant, la théorie précéda les découvertes morphologiques.

Bernard et Koelliker avaient établi d'une façon très nette que, primitivement, le curare agit à l'extrémité périphérique des fibres nerveuses motrices. La question s'était posée de savoir si l'action du curare reste limitée là où elle se fait sentir primitivement ou bien si elle n'envahit pas ensuite toute la fibre nerveuse. La seconde hypothèse fut adoptée aussi bien par Bernard que par presque tous les autres physiologistes. Mais aucune expérience ne justifiait vraiment ce choix.

Selon une lucide conjecture du physiologiste allemand Otto Funke (1828-1879), le curare agirait non pas sur le nerf moteur proprement dit mais sur l'union entre le nerf et le muscle, de manière à empêcher la transmission de l'excitation du tronc nerveux au muscle¹. Deux faits parlaient en faveur de cette nouvelle conception sur le mode d'action du curare : 1° la nécessité d'un contact entre le poison et le bout périphérique du nerf (phénomène découvert par Bernard et par Koelliker); 2° la persistance des phénomènes électriques dans le nerf empoisonné par le curare (phénomène démontré par Funke et par Pelikan), ce qui rendait légitime la supposition que l'activité physiologique du tronc nerveux n'est pas abolie. Pour étudier l'état électrique des nerfs chez des animaux curarisés, Funke avait adapté à ce problème spécial la méthode développée par E. du Bois-Reymond. Les fibres curarisées avaient conservé leur force électromotrice. Dans ces fibres, tous les phénomènes se manifestant comme à l'état normal, il était assez logique de supposer leur intégrité physiologique.

Quelques autres faits expérimentaux mettaient également en doute le bien-fondé de l'hypothèse bernardienne. Si le curare possède cette

1. FUNKE, "Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Urari" (1859).

vertu singulière d'agir d'une façon spéciale sur les fibres motrices, ne devrait-il pas influencer de la même façon toutes les fibres motrices du corps ? Or, l'action de ce poison sur les nerfs du système grand sympathique devenait de plus en plus douteuse. Si l'on admet, comme le fait Bernard, que l'irritabilité des nerfs moteurs est essentiellement différente de celle des nerfs sensitifs, il n'y a aucune difficulté à supposer que le curare abolit la première et préserve la seconde. Mais, si l'on admet que la conduction nerveuse est due, dans tous les nerfs, à une propriété identique, l'hypothèse bernardienne paraît insoutenable. C'est sur ce dernier point que s'exerça la critique de Vulpian. Les expériences de Flourens et de Vulpian (en particulier l'union, bout à bout, de deux nerfs à fonctions différentes, faite de telle manière que les excitations portant sur l'un des nerfs pussent se transmettre à l'autre) parlaient nettement en faveur de l'identité du mode d'activité de toutes les fibres nerveuses.

La cessation de l'action des nerfs sur les muscles, chez les animaux curarisés, peut être due, remarqua Vulpian, à la perte de l'excitabilité des fibres nerveuses ou à l'abolition de la conductibilité de ces fibres ou, enfin, à l'impossibilité du passage de l'excitation des fibres aux faisceaux musculaires correspondants. La première hypothèse fut formulée par Bernard, la seconde fut enseignée en particulier par Albert von Bezold (1836-1868), tandis que la troisième trouva en Vulpian son meilleur défenseur.

D'après Gley, Vulpian aurait eu, dès 1852, l'idée que le curare agit sur les communications qui mettent en rapport les fibres motrices et les faisceaux musculaires primitifs¹. Cette date ne nous paraît pas exacte. Dans un article publié en 1856, Vulpian critique l'hypothèse de Bernard selon laquelle le curare abolirait la motricité, et la nicotine, l'irritabilité musculaire. Cependant, Vulpian n'invoque pas encore

1. GLEY, "Vulpian physiologiste" (1927), p. 742.

la possibilité d'une interruption des communications entre le nerf et le muscle. Selon lui, le mécanisme de la mort s'expliquerait par une action directe de ces poisons sur le système nerveux central¹.

Le premier exposé cohérent de la nouvelle théorie sur le mécanisme de l'intoxication curarique se trouve dans les leçons que Vulpian professa en 1864 au Muséum d'Histoire naturelle. Entre-temps, des découvertes histologiques avaient nettement modifié les connaissances sur la connexion anatomique entre les nerfs moteurs et les muscles striés. L'hypothèse de Funke et de Vulpian, c'est-à-dire la supposition que "le curare attaque quelque chose d'intermédiaire au nerf moteur et au muscle", avait trouvé un support morphologique dans la découverte d'une formation nerveuse spéciale, la "plaque terminale", qui constitue la jonction entre le nerf efférent et le muscle.

Pendant la première moitié du XIX^e siècle, il était généralement admis que les fibres nerveuses motrices se terminent en formant dans les muscles des séries d'arcades ou d'anses (Prévost, Dumas, Burdach et autres). Grâce aux recherches des années 1862-1864, il fut établi que les fibres nerveuses possèdent des extrémités isolées, entrant séparément en contact avec des fibres musculaires. Le point de départ de ces recherches avait été le travail de Willy Kühne (1837-1900), futur professeur de physiologie à Amsterdam et à Heidelberg. A l'époque de ses découvertes sur la physiologie neuro-musculaire, Kühne travaillait chez du Bois-Reymond à Berlin et chez Claude Bernard à Paris². En 1859, Kühne avait démontré l'excitabilité directe du muscle sous l'influence d'agents chimiques, donnant ainsi raison à Bernard dans une controverse avec Wundt³. La même année, il avait localisé au milieu du muscle courturier de la grenouille une zone particulièrement sensible à l'irrita-

1. VULPIAN, "Ressurrection des grenouilles ..." (1856), p. 488.

2. Voir KRONECKER, "Willy Kühne" (1907).

3. KUEHNE, "Ueber Bewegungen ..." (1859). Une analyse détaillée des expériences de Wundt et de Kühne se trouve chez BECLARD, Traité élémentaire de physiologie humaine, 5^e édition (1866), p. 663.

tion directe, zone qui correspondait histologiquement à la terminaison du nerf moteur¹. Ayant découvert dans le muscle gracile de la grenouille un nerf à deux branches terminales, Kühne en profita pour diviser le muscle en deux parties, chacune étant innervée par une branche du même nerf. Si l'on trempe une tranche de muscle dans une solution de curare, l'autre n'en est pas affectée. Le curare ne paraissait donc pas abolir l'irritabilité dans le tronc nerveux². Par son "Zweizipfelversuch" Kühne démontra que la conduction nerveuse se fait dans les deux sens.

Le travail fondamental de Kühne sur les terminaisons des nerfs moteurs fut publié en 1862. Il y établit que, du moins dans les muscles de la grenouille, les tubes nerveux conservent l'ensemble de leurs structures jusqu'au point où ils entrent en contact avec la fibre musculaire ; là l'enveloppe extérieure du tube nerveux se perd en se confondant avec le sarcolemme, tandis que le cylindraxe entre dans la fibre musculaire et se ramifie en quelques petites branches ; ces branches se terminent soit par un bout pointu, soit par un petit organe : le bourgeon nerveux terminal³. Peu après la publication de l'étude histologique de Kühne, Albert von Koelliker montra que les prétendues ramifications du cylindraxe étaient en réalité des prolongements de la gaine de Schwann, critiqua la description des bourgeons terminaux et nia l'affirmation capitale de Kühne, à savoir l'entrée des filaments axiles à l'intérieur de fibres musculaires, au-dessous du sarcolemme⁴. La plupart des détails indiqués par Kühne sont inexacts ; il n'en est pas moins vrai que la critique de Koelliker est trop sévère. Kühne fit voir et comprendre que les relations anatomiques entre les nerfs et les muscles sont beaucoup plus compliquées et plus intimes qu'on ne le croyait.

1. Voir *Arch. Anat. Physiol.*, 1859, col. 213-253. Commentaire chez FULTON, "Die neuromuskuläre Uebertragung ; eine historische Uebersicht" (1953), p. 419.

2. KUEHNE, "Ueber die Wirkung..." (1860), p. 477-517. Voir McINTYRE, *Op. cit.*, p. 93.

3. KUEHNE, *Ueber die peripherischen Endorgane ...* (1862).

4. KOELLIKER, "Ueber die letzten Endigungen ..." (1862).

La première description correcte¹ de la terminaison des nerfs moteurs provient de Charles Rouget (1824-1904), professeur de physiologie à Montpellier. Le filament axile pénètre effectivement à l'intérieur du sarcolemme pour s'épanouir à la surface de la substance musculaire sous forme d'une masse grenue. Cette masse constitue d'ordinaire une légère saillie que Rouget appela plaque terminale². Doyère, Quatrefages et Ranvier en France et Krause en Allemagne eurent des mérites dans l'établissement de l'image classique de cette plaque.

D'après Kühne, l'action paralysante du curare se réduisait à un mécanisme de nature inconnue mais à localisation extrêmement précise et circonscrite: la lésion des plaques terminales.

Dans une note écrite à la veille de la rédaction du Rapport, Bernard tient à préciser : "Parler de la terminaison des nerfs dans les muscles. Parler de Doyère, et dire que Kühne a commencé ses travaux en France dans mon laboratoire. Parler de Rouget³."

C'est aussi dans le laboratoire de Bernard au Collège de France qu'un biologiste italien, Salvatore Trinchese (1836-1897), accomplit des expériences avec le dessein de démontrer l'altération anatomique des plaques terminales chez les animaux empoisonnés par le curare⁴. Il échoua.

1. Il ne faut pas prendre cette expression à la lettre. La description de Rouget est correcte grosso modo et dans le cadre de l'histologie classique, avant l'usage du microscope électronique. La structure fine de la plaque terminale n'a été convenablement décrite que récemment (De Robertis et Bennett, 1955 ; Robertson, 1956 ; Birks, Katz et Miledi, 1959).

2. ROUGET, "Mémoire sur la terminaison des nerfs moteurs..." (1862). Voir aussi ROUGET, Notice sur les travaux scientifiques (1879).

3. Ms. 10d, p. 90. Dans le Rapport imprimé, Bernard mentionne, en effet, cette "intumescence particulière (colline, plaque nerveuse), découverte et étudiée par divers savants français, MM. Doyère, de Quatrefages, Rouget". Dans la note relative à ce paragraphe, il précise que "les travaux de Kühne en Allemagne ont été la base et le point de départ des recherches nouvelles qu'on a faites, dans ces derniers temps, sur la terminaison des nerfs dans les muscles" (Rapport, 1867, p. 17 et 158). Il ne dit rien du travail de Kühne dans son laboratoire à Paris.

4. Voir Monitore zoologico, t. 8, 1897, p. 44-48, et la remarque de Bernard dans la Revue des cours scient., 1865, p. 406.

De toute manière, le maître ne croyait guère à la curarisation de ces plaques.

En 1864, le titulaire de la chaire de Physiologie générale au Muséum, Flourens, chargea exceptionnellement Alfred Vulpian de faire à sa place un cours sur la physiologie comparée du système nerveux. Les leçons de Vulpian furent recueillies et publiées par Ernest Brémond dans la Revue des cours scientifiques. En 1866, l'ensemble fut révisé, augmenté et réédité sous forme de livre¹. Cet ouvrage est une mise au point critique des connaissances sur le système nerveux. Le jugement de Vulpian est très équilibré et plein de bon sens. Son examen des expériences de Claude Bernard est un modèle de critique expérimentale².

Après avoir décrit les expériences classiques de Bernard et de Koelliker, Vulpian en tire la conclusion suivante :

"Le curare paraît donc porter son action, d'une façon non pas seulement élective, mais même exclusive, sur les extrémités périphériques des nerfs moteurs. Est-ce bien, du reste, sur ces extrémités qu'agit le curare ? C'est là ce que plusieurs auteurs ont admis. Mais d'autres expérimentateurs, et je suis du nombre, pensent que le curare n'agit point du tout sur les fibres nerveuses elles-mêmes, pas plus, par conséquent, sur leurs extrémités périphériques que sur le reste de leur longueur. Pour nous l'action du curare a pour effet d'interrompre la communication entre les fibres nerveuses et les fibres musculaires³."

Est-ce donc sur la plaque terminale que porte l'action du curare ? Vulpian pose cette question pour y répondre avec la plus grande prudence

1. VULPIAN, Leçons sur la physiologie générale et comparée du système nerveux (1866).

2. Ce livre de Vulpian fut une révélation pour Sherrington. Voir LIDDELL, The discovery of reflexes (1960). La justesse des jugements de Vulpian est bien soulignée par FESSARD, "Claude Bernard and the physiology of junctional transmission" (1967).

3. VULPIAN, Op. cit., p. 211.

"Je dois dire que si elle [la plaque motrice] n'est, comme le dit Rouget, qu'une sorte d'épanouissement du filament axile de la fibre nerveuse, il me paraît également bien difficile d'adopter cette hypothèse ... Mais la plaque motrice n'est-elle réellement que la terminaison du filament axile ? Nous devons reconnaître notre ignorance à cet égard, et s'il était démontré que l'action du curare porte sur cette plaque, il faudrait bien admettre que, sous les analogies apparentes entre cette plaque et le filament axile, se cache une différence profonde¹." La question de l'action du curare est encore obscure. "Nous ne savons pas, en définitive, où se produit son action et par quel mécanisme elle se produit. Ce poison rompt certainement les relations physiologiques entre la fibre nerveuse et la fibre musculaire, mais il semble bien que ce n'est pas par une action paralysante soit sur l'un soit sur l'autre de ces deux éléments anatomiques²."

En nageant à contre-courant

Dans de nombreux manuels et ouvrages encyclopédiques ainsi que dans certaines biographies de Claude Bernard, on attribue à ce dernier la découverte de l'action locale du curare sur la plaque motrice³. C'est faux. Certes, Bernard a ouvert la voie qui devait aboutir à la solution qui est aujourd'hui généralement acceptée : le curare bloque, par un contact direct, une chaîne de réactions biochimiques qui ont lieu dans

1. Ibid., p. 213-214.

2. Ibid., p. 215. Les mêmes idées sont exprimées dans VULPIAN, Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses (1881).

3. Citons deux exemples typiques : "In analyzing its [curare] action, he [Bernard] found that it abolishes reflex activity, and localized the point of action in the myoneural junction of the efferent nerves" (GOLDSTEIN, The influence of Claude Bernard on physiological concepts, 1930, p. 564). - "Ce n'est cependant qu'en 1857 que Claude Bernard expliqua le mécanisme d'action [du curare] par le blocage de la transmission neuro-musculaire" (FREY et FISCHER, Bull. Acad. Suisse Sci. Méd., 1967, p. 411).

la région de la plaque terminale¹. Et pourtant une telle hypothèse fut repoussée par Bernard. Il expliqua fort bien les raisons de l'opinion de Vulpian, de Funke et de Kühne, sans pour autant la partager : "Nous savons - dit-il - qu'on avait émis l'hypothèse que le curare détruisait la propriété de la plaque nerveuse, espèce d'organe intermédiaire entre le nerf et le muscle, mais que le tronc du nerf restait intact et non altéré dans ses propriétés. De sorte que, si l'animal était paralysé, ce n'était pas parce que la volonté n'agissait plus sur le nerf moteur, mais parce que le nerf moteur ne pouvait plus agir sur le muscle. On avait été conduit à penser que la plaque nerveuse de l'extrémité périphérique du nerf moteur était seule détruite, parce qu'il faut que ce poison touche l'extrémité périphérique du nerf moteur pour produire son action toxique paralysante, tandis qu'un nerf moteur ou une racine rachidienne antérieure baignée par le sang curaré à son centre et dans toute sa longueur, sauf l'extrémité, conserve parfaitement toutes ses propriétés. D'un autre côté, on avait constaté que chez un animal empoisonné par le curare les courants électrotoniques découverts par M. du Bois-Reymond persistaient encore dans les nerfs d'un animal empoisonné par le curare, bien que les phénomènes physiologiques de contractions musculaires qui accompagnent l'excitation électrique des nerfs ne se produisent plus²."

Or, Bernard ne se livra à ce beau développement que pour donner aux faits observés une interprétation tout à fait différente. La pensée bernardienne apparut là encore dans toute son extraordinaire puissance et sa remarquable originalité ; elle était pourtant engagée cette fois-ci dans une direction que, dans l'avenir, la physiologie devait pour une grande part démentir.

"Sans doute - déclare Bernard - il faut que le curare touche l'extrémité périphérique du nerf moteur pour l'empoisonner ; mais ce n'est point

1. Voir par exemple KATZ, "The transmission of impulses ..." (1962); RUDOLPH, "Die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte" (1964), et un article anonyme dans l'Encyclopédie Intern. des Sciences et des Techniques, t. IV (1970), p. 150-151.

2. BERNARD, "Physiologie générale ..." (1865), p. 437.

par cette extrémité que le nerf moteur perd d'abord ses propriétés, c'est-à-dire commence à mourir. L'empoisonnement par le curare ne fait que produire la mort naturelle du nerf moteur, et bien qu'il soit empoisonné par l'extrémité périphérique, c'est par l'extrémité centrale ou médullaire qu'il commence à mourir, comme cela a lieu dans la mort par hémorragie, par exemple. - Ce qui disparaît en premier lieu, dans l'empoisonnement par le curare, c'est l'action réflexe et l'action volontaire, parce que, à ce moment, les nerfs volontaires et de sensibilité ne peuvent plus agir dans la moelle sur le nerf moteur. En effet, dans l'état normal les nerfs moteurs sont accrochés dans la moelle aux nerfs volontaires et aux nerfs sensitifs qui agissent sur eux par action directe ou par action réflexe. Or, le premier effet du curare c'est de décrocher le nerf moteur des nerfs sensitifs et volontaires. Mais cependant les nerfs sensitifs ont conservé leurs propriétés intactes, car le nerf sensitif, qui ne peut plus agir sur le nerf moteur voisin qui n'est pas encore atteint par le poison ou qui a été préservé de son atteinte par la ligature de l'artère d'un membre. - Ainsi tous ces phénomènes de la mort du nerf moteur par le curare ne sont que l'application d'une loi physiologique. La loi physiologique c'est que le nerf moteur commence à mourir par son extrémité médullaire, et le nerf sensitif par son extrémité périphérique. L'empoisonnement par le curare n'agit que sur le nerf moteur, mais il ne fait que hâter la mort naturelle de ce nerf moteur, et il produit la mort physiologique du nerf comme le produirait le défaut du sang, par exemple... Ces interprétations nouvelles ne changent donc pas les faits, elles les expliquent. Le curare est toujours obligé de toucher l'extrémité périphérique du nerf moteur pour que l'empoisonnement se produise ; et c'est là ce qui reste encore le point culminant de la question. C'est là que se réfugie l'action mystérieuse du curare ; c'est là qu'il faut l'attaquer, car tout le reste s'explique physiologiquement. Sans doute il se produit là, à l'extrémité nerveuse périphérique, une action physico-chimique particulière ; mais que pourrait être cette action ? On n'en sait absolument rien. Mais, à part ce dernier point qui reste réservé, les faits s'expliquent mainte-

nant très facilement. Quand l'animal tombe paralysé par le curare, le nerf moteur se décroche, en quelque sorte, de la moelle épinière ; puis l'action se propage jusqu'à l'extrémité périphérique du nerf moteur. Si l'on entretient la vie à l'aide de la respiration artificielle, le nerf continue d'abord à s'empoisonner plus ou moins complètement, quoique le sang circule rouge dans les artères ; ce n'est que plus tard que les propriétés du nerf moteur peuvent renaître, et alors elles réapparaissent en sens inverse de leur disparition, c'est-à-dire en commençant à revenir par l'extrémité périphérique pour arriver à l'extrémité centrale ou médullaire ; et c'est ainsi que le nerf moteur finit par se raccrocher à la moelle : la paralysie cesse alors, et l'animal peut se relever¹."

Pourquoi Claude Bernard ne voulait-il pas accepter l'opinion de Vulpian ? Certes, sa réticence, voire son animosité, envers la théorie de l'empoisonnement curarique de la plaque terminale se nourrissait de raisons sentimentales profondes, telles que l'attachement à ses anciennes idées et le désir de maintenir une explication qui lui paraissait, dans l'ensemble, plus harmonieuse. Cependant, les arguments rationnels à l'encontre de cette nouvelle opinion ne lui manquaient pas non plus. Il brandissait les expériences de Bezold (la démonstration du ralentissement de la transmission dans le nerf empoisonné par le curare) comme une preuve que le tronc du nerf se ressent aussi des effets curariques.

Deux expériences ont fourvoyé Claude Bernard. La première date de 1864. Elle fut répétée plusieurs fois. La description originale étant très longue, nous l'indiquons ici seulement sous la forme du projet que Bernard traça d'une manière lapidaire : "Découvrir la moelle sur un chien jeune, le paralyser par le curare sous la peau à faible dose, puis quand il tombera paralysé montrer que les nerfs sont excitables sur les muscles et que la moelle n'agit plus sur eux ; par conséquent, la para-

1. Ibid., p. 437.

lysie vient d'une discontinuité médullaire et non musculaire¹." Ce texte est assez tardif. Il ne s'agit pas d'un projet d'expérience au sens strict ; c'est plutôt le projet de démonstration d'une expérience, car le résultat est connu d'avance. Bernard savait déjà que chez un mammifère, empoisonné par une faible dose de curare, l'excitation directe des racines rachidiennes motrices ne provoque aucune réaction musculaire, bien que l'irritation des troncs nerveux dans la proximité des muscles donne encore des résultats positifs.

Voici maintenant la seconde expérience : chez une grenouille, "on découvre les deux nerfs sciatiques avec précaution et on lie ou on casse les vaisseaux d'un côté. Alors on découvre la moelle entre les deux épaules. On empoisonne la grenouille avec la même dose de curare (1/2 centimètre cube de la solution). Au moment où le mouvement volontaire cesse dans la patte dont les vaisseaux n'ont pas été liés, on constate comme précédemment que le nerf sciatique, aussi excitable qu'à l'état normal, agit activement sur le muscle. Mais on constate d'un autre côté que la moelle n'agit plus sur le nerf moteur. En effet, si on galvanise, ou bien si l'on irrite légèrement avec une pointe, la partie découverte de la moelle, on constate que cette excitation médullaire n'agit pas sur le nerf empoisonné mais agit très bien sur l'autre et fait convulser le membre dont les vaisseaux n'ont pas été liés²." Il s'agit de prouver "que, au moment où le mouvement volontaire cesse, cela ne tient pas à ce que le nerf est moins excitable à l'action musculaire, mais à ce qu'il ne reçoit plus l'influence médullaire".

On ne saurait sous-estimer l'importance que Claude Bernard accordait à ces nouvelles considérations. "Toutes mes expériences sur le curare - écrit-il en juillet 1875 - peuvent se rapporter à trois périodes : 1° Empoisonner par forte dose ; séparer nerfs et muscles. 2° Distinguer les nerfs de mouvement des nerfs de sentiment. 3° Décrocher le nerf moteur de la moelle et montrer qu'il meurt du centre à la périphérie³." Il était donc convaincu d'avoir fait une découverte de même

1. Ms. 2b, p. 201. Voir aussi les Ms. 8d et Ms. 1b.

2. Ms. 31a, f. 77.

3. Ms. 31a, f. 87.

portée que les deux principales découvertes antérieures sur les vertus separatrices du curare. "Ce qu'il y a - écrit Bernard - de plus remarquable dans le curare, c'est qu'il agit sur la périphérie des nerfs et qu'il les décroche non des muscles, mais de la moelle ou du nerf sensitif¹."

Certaines phrases de Bernard, arrachées de leur contexte, pourraient suggérer l'acceptation de l'hypothèse de Kühne. Il faut les interpréter en tenant compte de l'ensemble des déclarations bernardiennes.

Voici un alinéa rédigé hâtivement au crayon à une date incertaine mais sans doute très tardive : "Le curare doit agir sur la plaque terminale des nerfs moteurs et sur les plaques centrales, cellules volontaires. La volonté disparaît chez les animaux à sang froid, mollusques, mais l'animal réagit ce qui prouverait peut-être que les cellules centrales ne sont que les plaques nerveuses musculaires. Injecter curare dans les glandes²."

Bernard était donc prêt à accepter l'empoisonnement curarique de la plaque terminale, mais à condition de considérer cela comme un phénomène secondaire. Bien entendu, aux yeux de Vulpian, une telle condition enlevait à sa théorie, d'un coup, tous les avantages³.

Et encore faut-il savoir que le vieux Bernard ne s'imaginait pas l'action du curare comme un phénomène chimique. Quand il envisage l'interruption entre le nerf et le muscle, l'image qu'il s'en fait est d'ordre physique. C'est un phénomène "nerveux", donc - pour lui à cette époque - quelque chose d'analogue à l'électricité, aux "vibrations".

1. Ms. 2b, p. 182. Voir BERNARD, Pensées ... (1937), p. 201.

2. Ms. 7i, p. 52. Reproduit chez FESSARD, Op. cit., p. 114.

3. Dans une lettre du 20 décembre 1867, Armand Moreau informe ainsi son ami Dareste de la conviction intime de Vulpian dans sa controverse avec Bernard : "Par un hasard curieux je me suis rencontré hier avec Vulpian qui s'est prononcé très fort contre le jugement que Bernard porte sur ses travaux et qui tient ferme à son opinion. J'ai pensé que je devais me faire une conclusion dans le débat relatif au curare..." (Lettre conservée dans les archives privées de M. le Président Charmeil).

"Supposons - écrit Bernard - que la vibration fonctionnelle du nerf moteur soit un archet placé entre le nerf et le muscle ; admettez que l'archet se ralentisse ou cesse d'agir, les vibrations de la corde s'étendront de l'extrémité du nerf au point de départ de la vibration¹."

"L'action du curare donne l'idée de vibration nerveuse. Expérience type : ouvrir la moelle épinière d'un chien, mettre du curare dans la patte et constater que aussitôt que l'animal est paralysé les racines sont inexcitables et le sciatique excitable. Exciter les nerfs avant. Ce sera très démonstratif...²"

La valeur opérationnelle de ce modèle physique est évidente. Un processus chimique ne se propageant que de proche en proche, il est certain que Bernard ne pouvait y avoir recours pour expliquer cette action toxique bizarre qui, selon lui, devait obligatoirement atteindre le nerf moteur par son bout périphérique, tout en lui faisant perdre ses propriétés à partir du bout central. Bernard se livra à un essai de réfutation formelle de l'opinion de Vulpian. "Il - écrit Claude Bernard - pense que le poison [curare] agit sur les muscles ou sur quelque chose d'intermédiaire au muscle et au nerf moteur, et que c'est cette lésion périphérique qui intercepte l'action de la volonté de l'animal. Mais cela est en contradiction directe avec le fait observé par M. Vulpian lui-même sur le chien. En effet, sur un chien empoisonné par une faible dose de curare, on constate qu'au moment où l'animal tombe paralysé du mouvement volontaire, l'excitation des nerfs musculaires détermine de très fortes convulsions dans les muscles. Cela prouve bien clairement que l'influence du nerf sur le muscle n'est ni interceptée ni affaiblie, et cependant l'animal est paralysé. Mais d'autres faits démontrent d'une manière péremptoire que cette paralysie ne saurait tenir à ce que le nerf moteur n'est plus capable de faire contracter le muscle, mais bien à ce que la moelle ne peut plus exciter le nerf moteur, ainsi que je l'ai démontré. C'est donc par une altéra-

1. Ms. 2b, p. 38. BERNARD, Pensées ... (1937), p. 118.

2. Ms. 4, p. 52 (note pour une leçon de 1875).

tion centrale et non périphérique du nerf moteur qu'il faut expliquer la paralysie du mouvement volontaire après l'empoisonnement par le curare ou après l'arrêt de la circulation¹."

Bernard s'explique encore mieux dans une note manuscrite :

"De ce que le nerf moteur seulement quand il est atteint par son extrémité périphérique meurt ou paraît mort puisqu'il n'agit plus sur le muscle, faut-il en conclure, comme l'a fait Koelliker et comme je l'avais d'abord fait moi-même, que le curare fait mourir le nerf moteur en sens inverse de sa manière physiologique de mourir ? (Ce qui serait une négation de notre principe de la médecine expérimentale que les actions toxiques rentrent dans les lois physiologiques. Donc cette contradiction devait faire douter de l'interprétation). Ou bien faut-il en conclure, comme l'a fait M. Vulpian, que le curare n'agit pas sur le tronc du nerf mais seulement sur sa plaque terminale qui sert d'intermédiaire entre le muscle et le tronc nerveux proprement dit, de sorte que par suite de cette paralysie de la plaque le nerf moteur paraîtrait paralysé en entier par le curare mais il ne le serait réellement pas ?

Ni l'une ni l'autre de ces deux interprétations ne peut être acceptée à cause du fait suivant. En effet, quand on empoisonne un animal par une forte dose de curare, aussitôt que l'animal meurt et tombe paralysé, on ne constate plus de convulsions en agissant avec l'excitant électrique sur un point quelconque de nerf depuis la moelle jusqu'au muscle, de sorte qu'alors on pourrait soutenir sans les pouvoir démontrer fausses les deux opinions énoncées ci-dessus. Mais quand on empoisonne l'animal par une faible dose de curare de façon à ce que le nerf moteur ne meure pas tout d'un coup mais avec lenteur, voici ce qu'on observe : l'animal meurt plus lentement mais il tombe au bout d'un certain temps, par l'influence du curare, complètement paralysé des mouvements volontaires de ses membres. Alors si à ce moment on met les scia-

1. BERNARD, Rapport ... (1867), p. 169.

tiques à découvert et qu'on les excite, on voit qu'ils produisent très bien encore des convulsions violentes dans les muscles de la cuisse et de la jambe quoique l'animal ne puisse plus s'en servir volontairement. Ce fait, je l'avais d'abord interprété faussement pensant que le nerf était alors dans un état spécial où la volonté ne l'excitait plus tandis que l'électricité l'excitait encore. Ce qui - pensais-je - pouvait prouver que l'excitant de la volonté n'était pas de l'électricité. Ce fait s'est révélé à moi sous sa véritable signification... Ce décrochement de la moelle que j'ai découvert pour le curare est un fait physiologique général qui a lieu dans tous les cas de la mort du nerf moteur. Il est très important à connaître...¹"

Dans le langage d'aujourd'hui, nous pouvons dire que Claude Bernard accordait une grande importance à l'interruption fonctionnelle dans les synapses. Toutefois, l'une des faiblesses de l'analyse bernardienne du système nerveux était, comme nous l'avons montré à une autre occasion², de s'attacher plus à la différenciation en quelque sorte "parallèle" de ce système qu'à l'étude de sa structure "verticale", de ses "niveaux".

Quelques aspects des dernières recherches de Bernard

Nous passerons rapidement en revue une oeuvre encore immense. Les notes manuscrites témoignent d'un acharnement extraordinaire. Que d'énergie dépensée pour s'attaquer aux problèmes qui paraissaient déjà résolus ou insolubles³.

Jusqu'en 1864, Bernard expérimenta avec des doses relativement élevées de curare. L'usage de très faibles doses ouvre tout un petit monde de phénomènes nouveaux et insoupçonnés :

1. Ms. 1b, p. 195-205. Pour le texte complet, voir GRMEK, Poisons de flèches (1966), p. CXXI-CXXVI.

2. GRMEK, dans BERNARD, Cahier de notes 1850-1860 (1965), p. 227.

3. Voir les documents que nous avons publiés dans GRMEK, Poisons de flèches (1966).

"Le curare à forte dose paralyse les nerfs moteurs, sans amener aucune excitation, aucun mouvement musculaire, ni aucune convulsion. Mais si on emploie une solution très étendue de curare, l'animal se paralyse peu à peu et alors on a une excitabilité considérable des nerfs ; il y a des mouvements musculaires qui en sont la conséquence, mais qui ne ressemblent en rien aux convulsions strychniques. Ces mouvements sont très marqués dans les peauciers. On voit les nerfs se paralyser dans l'ordre suivant : 1° les membres postérieurs, 2° les membres antérieurs, 3° mâchoire, 4° queue, 5° yeux, 6° thorax, 7° diaphragmatique. L'animal conserve complètement sa sensibilité et son intelligence. De plus, quand l'action du curare dure assez longtemps, l'animal a les sécrétions exagérées et devient diabétique¹."

Les expériences sur le curare à faible dose font découvrir l'action de cette substance sur divers organes et Bernard prévoit des applications thérapeutiques les plus variées.

Quant à la glycosurie curarique, Bernard l'expliqua d'une manière nouvelle : elle serait le fait de la vaso-dilatation dans la région hépatique. Pourquoi les explorateurs disent-ils que la viande des animaux tués par le curare est meilleure que celle des animaux égorgés ou achevés par une arme à feu ? C'est que, explique Bernard, elle contient davantage de glycogène, les convulsions d'agonie ne l'ayant pas dépensé.

Quant à l'innocuité du curare ingéré, cette énigme dont Claude Bernard et Pelouze avaient cru posséder la clé déjà en 1849, de nouvelles explications s'imposaient. Bernard constata tout d'abord que le curare peut être toxique même dans l'intestin, si la dose est très forte et si l'animal est à jeun. Ensuite, il vit que, si l'on introduit du curare dans l'estomac d'un chien à l'état de digestion, on trouve du poison dans les urines, sans que l'animal n'en ressente aucun trouble. L'observation de ce fait balayait d'un seul coup l'ancienne hypothèse de

1. Ms. 8d, p. 251.

Bernard et Pelouze, à savoir que les propriétés particulières de la muqueuse gastro-intestinale rendent impossible l'absorption de curare. Pour pouvoir passer dans les urines, le poison devait être absorbé.

Claude Bernard supposa donc que, lorsqu'il se trouve dans le canal alimentaire, le curare n'est absorbé que très lentement, de telle sorte que l'élimination par les reins balance à peu près l'absorption et qu'ainsi, dans le sang, il ne se produit pas une concentration suffisante de curare pour provoquer des effets toxiques. En plus, Bernard songea à la possibilité d'une activité désintoxicante du foie.

Attiré par certains problèmes de biologie générale, Bernard étudia l'influence de divers poisons sur les phénomènes du développement¹. Nous publierons en une autre occasion les résultats de ces essais de chimiotérogénèse. Qu'il nous suffise de rappeler ici une curieuse découverte de Bernard, à savoir que le curare, si redoutable lorsqu'il est administré à l'adulte, ne produit presque aucun effet chez l'animal à l'état embryonnaire². Des expériences toxicologiques sur des larves et sur de très nombreux animaux inférieurs donnent à Bernard l'occasion de spéculations sur les caractéristiques générales de la matière vivante. Le curare n'interviendrait-il pas en activant un ferment musculaire ?

Claude Bernard s'intéressa beaucoup au problème de la cause prochaine de la mort dans l'empoisonnement par le curare, pour l'ensemble de l'organisme et également pour les divers tissus. Les effets salutaires de la respiration artificielle suffirent à le convaincre que le curare ne provoquait, par son action directe, aucune destruction irréversible et que l'organisme succombait par suite d'une asphyxie.

En étudiant le "mécanisme réel" de la mort du nerf empoisonné par le curare, Bernard établit une analogie avec la mort par soustraction du

1. Voir, par exemple, les Ms. 1d, p. 73, et Ms. 12a, p. 1-7 et 153-159.

2. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 136-138.

sang, c'est-à-dire avec la mort des tissus qu'il considérait comme "naturelle". Le nerf moteur d'un animal curarisé meurt parce que le sang, son "milieu intérieur", ne le "vivifie" plus. Il y a là une asphyxie élémentaire, mais qui n'est pas seulement la soustraction de l'oxygène. C'est en supposant ce processus élémentaire que Bernard se voit obligé de maintenir à tout prix l'affirmation que le nerf moteur meurt suivant une marche centrifuge.

Dans les manuscrits de Bernard, l'on rencontre à plusieurs reprises des traces de sa collaboration avec deux physiologistes d'origine russe : Elie de Cyon (1842-1912), qui s'intéressait en particulier à l'action des poisons sur le système neuro-végétatif¹ et le prince Ivan Romanovitch Tarchanoff (1848-1908), qui étudiait l'influence du curare sur la sécrétion lymphatique et sur les leucocytes².

Le problème le plus compliqué que rencontra Bernard lors de toutes ces expériences sur les poisons, ce fut sans doute la curarisation du système végétatif. Le grand sympathique et le vague peuvent-ils ou non être curarisés ? Ce véritable casse-tête coûta la vie à une centaine d'animaux.

Dès ses premières expériences, Bernard avait soutenu que le curare paralysait seulement les nerfs moteurs du système cérébrospinal et que, par contre, les fonctions du grand sympathique se trouvaient plutôt stimulées. Devant l'évidence des faits expérimentaux et les affirmations contraires des autres chercheurs, il changea d'avis et admit la paralysie curarique du sympathique, puis fit marche en arrière et revint à ses premières idées. Il décela une importante source d'erreur dans l'interprétation des expériences de ce genre : l'intoxication curarique s'accompagne toujours d'une asphyxie, et certains phénomènes sont dus à

1. Voir à ce propos les Ms. 12b et Ms 31a, f. 168-171. Consulter également CYON, Les nerfs du cœur (1905), p. 27.

2. Voir Ms. 2b, p. 141, et Arch. phys. norm. et path., t. 2, 1875, p. 33-60.

cette dernière et non pas à l'action spécifique. Il inventa alors une méthode permettant de séparer les deux facteurs : injecter dans un organe du "sang curaré et oxygéné"¹.

Un physiologiste de Dorpat, Friedrich Bidder (1810-1894), critiqua les affirmations de Bernard sur l'excitation curarique des vaso-moteurs et sur la curarisation des rameaux cardiaques du nerf pneumogastrique². Les historiens de la médecine donnent raison à Bidder³. Ils ont tort : les deux savants ont réalisé des expériences parfaitement correctes, mais - comme le souligne Bernard dans ses notes - dans des conditions expérimentales différentes.

Bernard n'a jamais voulu abandonner l'idée d'une différence fondamentale dans l'action du curare sur les nerfs de la "vie animale" et sur ceux de la "vie organique" (phénomènes neuro-végétatifs). Il songeait pouvoir recourir au curare pour "isoler" physiologiquement non seulement les nerfs des muscles et les nerfs moteurs des nerfs sensitifs, mais aussi les nerfs moteurs cérébro-spinaux des nerfs efférents du système végétatif. A côté d'un grand nombre de découvertes bernardiennes imprévues, en voilà une qui était prévue, avec l'intuition d'"être dans le vrai", mais qui ne se réalisait pas.

Le mécanisme d'intoxication strychnique

L'opinion de Claude Bernard sur le mécanisme d'action toxique de la strychnine ne fut pas exempte de fluctuations. Il abandonna vite sa première idée d'une action exclusivement localisée à la partie périphérique du nerf sensitif. Selon les expériences de Brown-Séquard (1849), l'intoxication strychnique se manifeste seulement après contact direct entre le poison et la moelle épinière. Bernard n'admit ce fait qu'à

1. Ms. 2b, p. 35.

2. BIDDER, "Beobachtungen an curarisierten Fröschen" (1868).

3. Voir ACHARD, Der Physiologe F. Bidder (1969) p. 30-33 et McINTYRE, Op. cit., p. 125.

contre-cœur. "Ainsi que Magendie et beaucoup d'autres expérimentateurs - écrit Bernard dans son Rapport - M. Brown-Séguard a montré que la strychnine ne peut agir qu'autant qu'elle est portée sur la moelle, tandis qu'elle circule en contact avec la périphérie des nerfs sensitifs sans produire de convulsions, bien que des mouvements réflexes existent très marqués dans les membres¹."

Après la communication de Brown-Séguard, en 1849, Bernard expérimenta lui-même dans cette direction et arriva à la conclusion que la strychnine attaque le bout central du nerf sensitif. Cette fausse conclusion avait pour Bernard un double attrait : d'une part, en formulant une sorte de moyen terme entre sa conclusion primitive (action sur l'extrémité périphérique des nerfs sensitifs) et celle de Brown-Séguard (action sur la moelle et non pas sur les nerfs), Bernard ne donnait pas entièrement raison à son adversaire ; d'autre part, ainsi il établissait une analogie parfaite, en sens inverse, entre le mode d'action de la strychnine et celui du curare. Dans un second temps, Bernard dut admettre que l'empoisonnement strychnique affecte aussi les nerfs moteurs. Pour sauver son hypothèse, Bernard expliqua l'affection des nerfs moteurs par leur épuisement fonctionnel. D'après lui, c'était un phénomène secondaire. "La strychnine - écrit Bernard - agit spécialement sur les nerfs de sentiment dont elle surexcite les fonctions ; consécutivement, elle épuise l'activité des nerfs moteurs²."

Un physiologiste allemand, Benedict Stilling (1810-1879), était arrivé avant Bernard à de semblables conclusions sur le mécanisme de l'intoxication strychnique³. Tout en reconnaissant la valeur des travaux de Stilling, Claude Bernard insista sur le caractère indépendant de ses propres recherches : "Il y a plus de dix ans⁴ que Stilling et moi avons,

1. BERNARD, Rapport ... (1867), p. 162-163.

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 386.

3. STILLING, Untersuchungen über die Funktionen des Rückenmarkes und der Nerven (1842).

4. Ce texte est de 1856. La publication de Stilling porte la date de 1842 ; celle de Bernard, la date de 1847.

chacun de notre côté, entrepris sur ce sujet des expériences qui nous ont conduits aux mêmes conclusions. La concordance entre les résultats obtenus me semble suffisamment établir leur valeur expérimentale¹."

D'après les connaissances toxicologiques actuelles, la strychnine agit effectivement sur l'extrémité centrale des nerfs spinaux, ou plus exactement sur les synapses spinales, de sorte qu'une excitation nerveuse se transmet non seulement dans la direction horizontale, c'est-à-dire du neurone sensitif au neurone moteur correspondant, mais aussi verticalement, c'est-à-dire du neurone sensitif aux neurones moteurs des divers segments de la moelle.

Bernard déclare avoir "prouvé par une expérience nette et décisive que la strychnine n'agit pas sur l'extrémité périphérique des nerfs, comme le curare. On coupe comparativement sur deux grenouilles le nerf sciatique, en ayant soin de ne pas léser les vaisseaux, et on empoisonne ensuite les deux animaux par une forte dose de curare et de strychnine. On constate après la mort que le nerf sciatique coupé a seul conservé ses propriétés chez la grenouille strychnisée ; l'inverse est arrivé chez la grenouille curarée ; son nerf sciatique coupé a non seulement perdu ses propriétés motrices, mais il les a perdues plus rapidement que les nerfs attenants à la moelle. La strychnine empoisonne d'une façon inverse du curare ...²"

Voici le compte rendu original des expériences décisives sur le lieu d'action de la strychnine :

"Le 25 juin 1862. Sur des grenouilles maigres mais bien vivaces, on fait les empoisonnements suivants :

1° Sous la peau du dos de plusieurs grenouilles, on introduit en excès et à l'état solide : 1° de l'acétate de strychnine, 2° du nitrate de strychnine, 2° du nitrate de strychnine, 3° de l'extrait alcoolique

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 386.

2. BERNARD, Rapport ... (1867), p. 163. Le premier projet de cette expérience comparative est consigné dans le Ms. 7i, p. 76-79.

de la noix vomique. On avait préalablement chez ces grenouilles fait la ligature du nerf sciatique du côté gauche, en ayant bien soin dans le milieu de la cuisse de ne pas léser les vaisseaux. Après trois minutes, les convulsions surviennent avec l'acétate de strychnine, au bout de 7 à 8 minutes avec le nitrate, plus tardivement avec l'extrait alcoolique. Après 1/4 d'heure, chez toutes (excepté celle à l'extrait) les convulsions locales ou plutôt des frémissements musculaires dans les membres, qui cessent bientôt. Alors on découvre le nerf sciatique du côté droit (sain), on le lie et on excite les deux nerfs sciatiques par leur bout périphérique. On constate chez celles qu'on examine que le nerf gauche est bien excitable, tandis que le nerf sciatique droit est complètement privé d'excitabilité. Ce qui prouve bien nettement que dans l'empoisonnement complet par la strychnine, le nerf lié est préservé de l'empoisonnement, tandis que le nerf non séparé de la moelle perd ses propriétés.

Mais un fait bien curieux, c'est que ce nerf qui n'était plus excitable, redevient excitable après un certain temps, quand on le sépare de la moelle épinière. En effet, en examinant les nerfs des grenouilles environ une demi-heure après ce premier examen, on trouve que les nerfs droits liés sont redevenus excitables. C'est sans doute parce qu'ils ont été séparés trop tôt de la moelle. En effet, chez d'autres grenouilles empoisonnées de même depuis environ 2 heures et chez lesquelles on n'a pas mis à nu les nerfs sciatiques droits (non liés), on trouve que le nerf gauche a toujours son excitabilité et qu'en découvrant le droit, il n'a aucune trace d'excitabilité et qu'il ne la reprendra sans doute pas. Cette expérience prouve donc qu'en séparant le nerf de la moelle pendant l'action de la strychnine, on empêche l'empoisonnement de nerf et que même si on sépare le nerf trop tôt après sa mort apparente, il peut se désempoisonner, sans doute parce que la circulation continue. On n'a pas examiné le coeur de ces grenouilles.

2^e expérience. - Sur d'autres grenouilles, on a opéré l'empoisonnement avec les sels de strychnine après avoir lié les vaisseaux de la

cuisse d'un côté en laissant les nerfs intacts. On pensait que dans ces cas le nerf de la patte privée de sang serait empoisonné comme l'autre. On a observé le fait singulier que non ; ou du moins, si l'empoisonnement existait, il était beaucoup plus lent et plus faible que celui du côté opposé. A quoi cela peut-il tenir ? On a vu que les convulsions de ce côté étaient très faibles et même, parfois, à peu près nulles. Est-ce que le nerf n'avait pas été épuisé ? Cependant, j'ai vu des grenouilles s'épuiser dans leur nerf sans avoir des convulsions, quand l'empoisonnement est fait à haute dose et qu'il fait très chaud.

3. Dans d'autres expériences, j'ai essayé de couper les racines postérieures et j'ai empoisonné la grenouille après avoir coupé la moelle. L'empoisonnement a eu lieu sans convulsion dans les membres postérieurs, à peine dans les membres antérieurs, mais les nerfs ont été très vite épuisés.

Sur une autre grenouille, où on avait laissé une portion plus longue de moelle, il y a eu quelques convulsions quand on jetait la grenouille à terre, mais aucune spontanée. Seulement les nerfs n'étaient pas épuisés comme chez les autres grenouilles¹."

Grâce à des expériences réitérées, Claude Bernard avait appris que l'action de strychnine ne peut être restreinte à un seul nerf (comme c'est possible dans le cas de l'empoisonnement curarique) et qu'elle se retentit sur toute la moelle².

D'après Bernard, "la généralisation des réactions du sentiment" est un "fait" qui domine la physiologie du système nerveux³.

"Il y a - écrit Bernard - des poisons qui atteignent spécialement le nerf sensitif, et un des plus importants est la strychnine. Mais on ne peut plus ici préserver de l'action toxique un ou plusieurs

1. Ms. 8c, p. 441-443.

2. Voir les Ms. 7i, 7j, 8d 8e, et 31a.

3. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 359.

nerfs sensitifs, comme nous l'avons fait pour les nerfs moteurs, parce que les nerfs sensitifs sont empoisonnés par leur centre médullaire ; il suffit d'un seul nerf empoisonné pour que la moelle soit également atteinte, et par suite tous les autres nerfs sensitifs : car, dans le système nerveux sensitif, l'intoxication se fait au centre, tandis que dans les nerfs moteurs elle se fait à la périphérie. Un ébranlement parti d'un point quelconque du système nerveux sensitif se transmet donc immédiatement partout, au moyen de communications particulières ou d'une sorte de réseau nerveux. Ce résultat ne doit pas nous étonner, car le retentissement du nerf sensitif se fait sur la moelle tandis que le retentissement du nerf moteur a lieu sur le muscle¹."

Ce que Claude Bernard défendait toujours avec une inébranlable conviction, c'était l'idée d'un antagonisme parfait entre les modes d'action de la strychnine et du curare. Il critiqua donc passionnément les auteurs qui, tels Martin-Magron et Buisson, affirmaient que les actions de la strychnine et du curare paraissent plus analogues qu'antagonistes². Les effets curarisant de la strychnine, administrée à forte dose, étaient trop bien démontrés par Vulpian (1861) pour que Bernard puisse les mettre en doute. Dans de tels cas, la similitude des symptômes ne doit pas nous faire croire à l'identité des mécanismes de la mort. Encore en février 1875, on discutera de cette question dans les séances de la Société de Biologie, et Claude Bernard ne se lassera pas de répéter ses arguments en faveur d'une action physiologique opposée des deux poisons³.

Rappelons brièvement quelques expériences curieuses de Bernard : l'injection simultanée de sucre, de sel et de strychnine sous la peau des lapins⁴ ; l'intoxication strychnique des animaux préalablement anesthésiés par le chloroforme⁵ ; et l'expérience étrange

1. BERNARD, Leçons sur les propriétés des tissus vivants (1866), p. 337.

2. Voir en particulier BERNARD, Rapport ... (1867), p. 21 et 163.

3. BERNARD, "Strychnine et curare ..." (1875), p. 68 et 85.

4. Ms. 7j, p. 49, 66-67, 70-71 et 116-118.

5. Ms. 8d, p. 247-249.

"qui consiste à couper toutes les racines du tronçon postérieur de la moelle moins une et de laisser jusqu'au lendemain la grenouille se reposer. Alors la sensibilité de la moelle est revenue ; si l'on coupe à ce moment cette seule racine postérieure conservée la veille, cette opération si petite n'épuise qu'à peine la moelle redevenue sensible si bien qu'après la section de cette racine la moelle reste sensible et produit des convulsions dans le membre postérieur malgré l'absence de toute racine postérieure attenant à la moelle¹."

Cette dernière expérience a beaucoup intrigué Bernard et encore plus Vulpian. Elle n'a pu être répétée par d'autres expérimentateurs.

Les convulsions strychniques ne se produisent pas sous la seule action du poison : un stimulus externe est nécessaire pour les déclencher. Ainsi s'expliquent sans difficulté les résultats des anciennes expériences bernardiennes avec les grenouilles qui, après destruction des racines sensibles, ne réagissaient plus à l'empoisonnement strychnique.

Du reste, dans la seconde phase de ses recherches toxicologiques, Claude Bernard comprit parfaitement ce mécanisme : "Dans l'empoisonnement par la strychnine, les excitations extérieures provoquent perpétuellement des actions réflexes et produisent ainsi des convulsions qui se terminent par la mort. Si l'on paralyse modérément les nerfs moteurs avec le curare, ou si l'on éloigne avec précaution toutes ces causes irritantes, qui agissent inévitablement sur l'animal abandonné aux chocs extérieurs, on évite tout danger, et l'animal se rétablit lentement pourvu que la dose de poison n'ait pas été trop forte. Placez une grenouille sous une cloche en verre dans un lieu isolé, après l'avoir empoisonnée avec une dose modérée de strychnine ; l'animal se rétablit parfaitement s'il reste assez longtemps dans cette position, tandis qu'une autre grenouille, empoisonnée dans des conditions identiques, succombera à des convulsions violentes si elle reste exposée

1. Ms. 1b. Voir GRMEK, Poisons de flèches, p. CXIV.

à des excitations répétées¹."

La strychnine - écrit Bernard dans une note manuscrite - "agit sur la sensibilité, lui donne une délicatesse, l'exagère, lui donne une tension extrême, lui enlève ses modérateurs, si bien qu'à la moindre cause excitatrice, cette sensibilité produit des convulsions par le mécanisme physiologique ordinaire, c'est-à-dire que la sensibilité fait agir la motricité et la motricité, la contractilité²."

Dans le prochain chapitre, nous examinerons un détail de cette note : pourquoi Bernard parle-t-il de l'action sur la sensibilité et non pas sur le nerf sensitif ? Nous verrons que ce n'est point seulement question de langage.

Conclusion

Les expériences de Bernard sur le curare sont souvent citées comme des exemples classiques de la recherche pharmacodynamique. La forme syllogistique du raisonnement expérimental utilisé par Bernard pour déterminer le lieu d'action du curare est rappelée de temps en temps comme un modèle d'investigation physiologique³. Au premier abord, ces démonstrations expérimentales (en particulier la célèbre expérience de l'intoxication partielle de la grenouille) séduisent par leur simplicité. McIntyre remarque très bien que cette simplicité n'est que fausse apparence⁴. Bernard le savait mieux que quiconque. Pour comprendre sa véritable pensée, il a fallu le suivre dans un dédale d'hypothèses et d'expériences. C'est dans cette mise en doute perpétuelle et dans cette lutte incessante que nous croyons avoir trouvé la grande leçon de la méthode bernardienne.

1. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 111.

2. Ms. 1b. Voir GRMEK, Op. cit., p. CXVIII.

3. Voir par exemple OLMSTED, Claude Bernard physiologist (1938) p. 193.

4. McINTYRE, Curare ... (1947), p. 91.

Les recherches de Bernard sur le curare méritent d'être méditées non seulement par l'historien des sciences qui voit en elles le témoignage d'une étape révolue, celle des débuts de la pharmacologie expérimentale, mais aussi par le physiologiste et le médecin dont le regard est tourné vers l'avenir. En effet, ne comportent-elles pas l'application brillante d'une méthode scientifique qui est toujours merveilleusement actuelle et dont les promesses et les possibilités sont encore loin d'être épuisées.

Chacun connaît le rôle qu'eut le curare dans le développement de l'anesthésiologie. Claude Bernard pouvait-il s'en douter ? Toujours est-il que ce physiologiste remarqua que "la comparaison de l'action du curare à un chloroforme de la motricité n'est pas mauvaise. En effet, cela ne fait qu'assoupir les propriétés motrices comme le chloroforme assoupit les propriétés sensibles". Et la toute dernière note de Claude Bernard sur le curare, rédigée en décembre 1877 en guise de plan d'une leçon qui ne pourra plus avoir lieu, concerne précisément la curarisation des animaux anesthésiés : "8^e leçon. Expériences d'anesthésie. Chien, opium, chloroforme. Lapin, curare et jarretière (machine vivante sur laquelle on agit à volonté). Seringue à ressort pour graduer l'absorption et l'élimination (importance pour les médications prolongées). Danger du chloroforme et du curare, respiration artificielle."²

1. Ms. 1b, p. 124. Voir aussi Ms. 7j, p. 52.

2. Ms. 7d, p. 87.

CHAPITRE IV

IDEEES GENERALES SUR L'ACTION DES SUBSTANCES TOXIQUES ET MEDICAMENTEUSES

Les expériences de Claude Bernard sur les substances toxiques et médicamenteuses débutèrent en 1841, pour ne s'achever qu'à la veille de sa mort (1878). Grand découvreur de faits, attentif à toutes les finesses des processus physiologiques et physiopathologiques, Bernard sut aussi aller au-delà des particularités expérimentales et formuler, dans le domaine de la toxicologie comme ailleurs, des règles d'ordre général.

Dans les manuels de toxicologie et dans les ouvrages consacrés à l'histoire de cette discipline scientifique, le nom de Claude Bernard est souvent cité. Ses découvertes sur le mécanisme d'action du curare, de l'oxyde de carbone et des anesthésiques ne sont pas oubliées mais en revanche on ne parle presque jamais de sa contribution à l'établissement des principes de la pharmacodynamie moderne. Il est vrai que dans ce domaine, comme l'a dit Etienne Wolff pour l'ensemble des sciences de la vie, "notre littérature scientifique et même notre langage sont tellement imprégnés des idées de Claude Bernard qu'elles sont comme infusées à nos apprentis chercheurs, parfois à leur insu²".

A la suite de Magendie, Bernard rendit un grand service à la toxicologie en l'empêchant de se constituer comme une science à part.

1. Ce chapitre sur les idées générales de Bernard représente en quelque sorte la conclusion des deux chapitres précédents. Outre de nouvelles considérations, nous y développons quelques thèmes ébauchés déjà dans GRMEK, "Notes inédites de Claude Bernard sur les propriétés physiologiques ..." (1965) et GRMEK, "La conception de la maladie et de la santé chez Claude Bernard" (1964).

2. WOLFF, Les chemins de la vie (1963), p. 15.

Contre la tendance représentée par Orfila (1787-1853), qui voulait donner à l'étude des poisons un champ de recherches bien délimité¹, Bernard proclame l'unité indissoluble de la pharmacologie au sens le plus large de ce terme. La conception bernardienne d'identité des phénomènes vitaux au niveau élémentaire et celle d'impact des substances toxiques et médicamenteuses à ce seul niveau se conjugent pour exiger l'étude d'un point de vue unitaire des réactions produites dans n'importe quel organisme vivant par n'importe quelle substance. La toxicologie ne peut être qu'un chapitre de la pharmacologie.

Leur tentative de dissidence ayant échoué, les spécialistes de la toxicologie reconnaissent dans leurs écrits, de temps à autre et de plus en plus rarement, les mérites de Bernard, expérimentateur et maître à penser qui a su éviter une impasse². Par contre, les pharmacologues ignorent le plus souvent les contributions d'ordre général que leur discipline doit à Claude Bernard. Il y a à cela des raisons historiques. La pharmacologie expérimentale, pressentie par Felice Fontana et par John Hunter, puis ébauchée par François Magendie, n'a connu son véritable essor qu'avec les écoles de Rudolf Buchheim (1820-1879) à Dorpat et de Carl Binz (1832-1913) à Bonn. Un disciple de Buchheim, Oswald Schmiedeberg (1838-1921), enseigne cette pharmacologie nouvelle à Strasbourg et influence profondément les recherches expérimentales sur la matière médicale dans le monde entier. Ces savants allemands se sont efforcés de fonder la pharmacologie sur la physiologie, mais en séparant les deux disciplines dans leurs structures institutionnelles. En lisant les chapitres d'introduction des manuels de pharmacolo-

1. Prudent sur le plan doctrinal, Orfila veut constituer par les faits une toxicologie indépendante, située au carrefour de la chimie, de la pharmacologie, de la physiologie et de la pathologie. Pour sa vie et son oeuvre, voir FAYOL (1930) et LOREN ESTEBAN (1961).

2. Encore faut-il savoir que quelques toxicologues néoromantiques avaient la rancune tenace ; c'est notamment le cas de Louis Lewin dont l'ambivalence des sentiments à l'égard de Claude Bernard relève de la psychanalyse.

gie publiés vers la fin du siècle dernier, on doit constater une volonté farouche d'indépendance à l'égard de la physiologie expérimentale (tout en lui empruntant l'essentiel de la méthode de recherche), une méconnaissance surprenante de la dette contractée par cette branche de la science à l'égard de quelques disciplines limitrophes. Un lecteur actuel en comprendra mieux l'utilité historique que la justification doctrinale. Toujours est-il que, dans l'histoire de la pharmacologie telle qu'elle est vue par ses propres ouvriers, l'apport idéologique d'un Claude Bernard n'a commencé à être apprécié que tout récemment¹.

Une vue d'ensemble sur l'oeuvre toxicologique de Bernard

Dans l'oeuvre scientifique de Claude Bernard, les expériences toxicologiques occupent une place de choix. Si nous devons juger de l'importance d'une expérimentation bernardienne d'après l'influence qu'elle a exercée sur les idées générales de ce grand physiologiste, seules les recherches sur la glycogénie disputent la première place aux investigations sur les poisons. Les expériences toxicologiques ont montré la voie vers une "physiologie des éléments vitaux". C'est en trouvant dans les poisons un outillage approprié et un paradigme méthodologique que Bernard est parvenu à la création du concept de

1. Pour l'histoire générale de la pharmacologie (conçue comme pharmacodynamie et non comme connaissance de la matière médicale ou théorie générale de l'emploi des médicaments), voir PETERSEN (1877), BENEDICENTI (1951), HAAS (1956), ACKERKNECHT (1962), et HOLMSTEDT & LILJESTRAND (1963). Pour l'histoire de la toxicologie expérimentale, il est utile de consulter les articles d'EARLES (1961 et 1963). En ce qui concerne les études spéciales sur la contribution de Bernard à la pharmacologie, une seule doit être retenue : HALPERN, "Claude Bernard et la pharmacologie moderne" (1965). Nous ne rappelons les travaux de FORNARA (1878) et de LITTER (1942) qu'en raison de leur titre, belle promesse non tenue.

physiologie générale et à la fondation réelle de cette science. Robin et Pouchet ne se trompent pas quand ils disent que c'est "l'étude des poisons qui jette tout à coup cet esprit investigateur et sagace dans des routes nouvelles : Claude Bernard s'y engage résolument. Ce sera son grand honneur d'avoir créé la physiologie des systèmes anatomiques, réductible elle-même à la physiologie des éléments, c'est-à-dire d'avoir créé la Physiologie générale en rapport avec l'Anatomie générale, telle que l'avait fondée Bichat¹".

Nous ne nous étonnerons donc pas que Bernard ait saisi l'occasion la plus solennelle de sa carrière professorale pour exposer ses expériences et ses idées sur les substances toxiques et médicamenteuses. Le 19 décembre 1855, il succède à Magendie comme professeur de Médecine au Collège de France. Si auparavant, à partir de 1847, il avait déjà enseigné du haut de cette chaire, il ne l'avait fait qu'à titre de suppléant. Son premier cours officiel, inauguré le 29 février 1856, porte le titre : "Les effets des substances toxiques et médicamenteuses²". C'était là un thème que Bernard se sentait en mesure d'enrichir par des faits et des concepts nouveaux.

Nul mieux que son collègue, l'illustre physiologiste et toxicologue accompli, Alfred Vulpian (1826-1887), ne pourrait juger du rôle d'initiateur joué par Claude Bernard dans l'histoire des recherches sur les propriétés physiologiques des poisons. Dans son discours aux funé-

1. ROBIN et POUCHET, "Claude Bernard" (1878), p. 334-335.

2. L'affiche originale de ce cours est encore conservée dans les Archives du Collège (cote C XXII 3). Les leçons de Bernard furent recueillies et préparées pour la publication par le Dr Auguste Tripier, éditées chez Baillièrre en 1857 et réimprimées en 1867 et 1883. Il n'est pas sans intérêt de noter que ce cours de Claude Bernard coïncide exactement avec la parution du manuel de Buchheim, considéré par la plupart des historiens de la médecine comme le fondement de la pharmacologie expérimentale. A notre connaissance, il n'y avait aucune liaison directe entre ces deux savants ; néanmoins, ils expriment le même courant de pensée. Cf. SCHMIEDEBERG, "Rudolf Buchheim, sein Leben und seine Bedeutung ..." (1911).

raillées de Bernard, Vulpian rappelle les "belles recherches sur les substances toxiques et médicamenteuses". C'est à Claude Bernard, dit-il, " en effet, que nous devons les vraies méthodes à l'aide desquelles on étudie l'action physiologique de ces substances, et, par les découvertes les plus brillantes, il nous a fait voir tout le parti qu'on peut tirer de ces méthodes. Par une suite d'expériences décisives, il nous montre que le curare abolit les mouvements volontaires, en paralysant les extrémités périphériques du nerf moteur, tout en respectant les centres nerveux, les muscles et les nerfs sensitifs. D'autre part, il nous apprend que l'oxyde de carbone tue les animaux vertébrés par asphyxie en se fixant dans les globules rouges du sang, en y prenant la place de l'oxygène et en les rendant impropres à toute absorption nouvelle de ce gaz. Enfin, pour ne parler que des faits principaux, je dois rappeler ses mémorables études sur les alcaloïdes de l'opium et sur les anesthésiques¹".

Dans une brillante leçon consacrée au centenaire de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Bernard Halpern, titulaire actuel de la chaire de Claude Bernard au Collège de France, a examiné les idées maîtresses de son prédécesseur à la lumière de la pharmacologie moderne. Halpern souligne l'importance de la méthode bernardienne de "vivisection chimique, puis rend hommage à l'opinion prophétique de Claude Bernard selon laquelle les effets d'une substance toxique ou médicamenteuse dépendent en premier lieu de sa concentration au niveau des récepteurs. Les idées de Bernard sur le dosage des substances pharmacologiquement actives se révèlent en accord avec les plus récentes acquisitions de la science.

Le principe d'action locale

Bernard commence ses Leçons de 1856 par une analyse des difficultés que l'on éprouve dès que l'on veut définir avec précision les

1. VULPIAN, "Discours ..." (1878).

termes "aliment", "poison" et "médicament". Il s'agit, dit Bernard, de trois groupes de substances qui agissent sur l'organisme. On conçoit aisément ce qu'elles ont en commun, mais on ne peut pas établir avec exactitude en quoi elles diffèrent. En vertu d'une définition communément acceptée, l'aliment entretient la vie, le poison la détruit ou tend à la détruire, et le médicament rétablit la santé ou tend à la rétablir. Cette définition ne tient pas compte de la dose et, dit Bernard, si on voulait prendre ces distinctions pour point de départ d'une classification, on se trouverait immédiatement dans des pires difficultés.

A la place d'une délimitation illusoire, Bernard propose d'"admettre les deux propositions physiologiques suivantes : 1° Toutes les substances qui se trouvent dans un état physique ou chimique tel qu'elles peuvent faire partie de notre sang, ne sont en général ni des poisons ni des médicaments. 2° Toutes les substances qui, à raison de leur constitution chimique ou physique, ne peuvent entrer dans la composition de notre sang, ne sauraient pénétrer dans notre organisme, où elles ne doivent pas rester, sans y causer des désordres passagers ou durables¹".

Pour bien comprendre ce que Bernard veut nous faire admettre, il faut distinguer entre "pénétrer dans le sang" et "faire partie du sang". La distinction entre, d'une part, les aliments et, d'autre part, les poisons et médicaments est fondée sur la propriété d'être ou de ne pas être assimilables au sang. Un poison ou un médicament est donc "toute substance introduite dans l'organisme et étrangère à la constitution chimique du sang²".

Cette définition de Bernard n'est pas tout à fait acceptable. Notons que par "substances étrangères" il faut sous-entendre "toutes les substances qui ne sont pas dans un état chimique analogue à celui dans lequel elles se trouvent dans l'économie". Le mot "analogue" est,

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 41.

2. Ibid., p. 55

dans ce contexte, ambigu à loisir. Et faut-il que la substance soit étrangère à l'égard de l'économie ou seulement à l'égard du sang ? La définition de Bernard n'exprime certainement pas tout ce que son auteur a vraiment voulu dire. Le terme "introduite dans l'organisme" mérite une explication. Bernard précise que "le fait du passage mécanique d'un corps dans les voies digestives" n'est pas une véritable "introduction dans l'organisme" ; il faut qu'une substance soit absorbée et que le courant sanguin l'"amène dans le tissu capillaire, siège des modifications de composition et de décomposition organiques". Par ailleurs, Bernard conçoit la possibilité d'une auto-intoxication; néanmoins, dans un tel cas, la substance nocive est, selon lui, introduite en quelque sorte de dehors, sinon de l'extérieur de l'organisme, tout au moins de l'extérieur du sang.

Bernard s'embrouille dans des mots et dans des concepts mal définis, et cela simplement parce qu'il se trouve juste à la veille de la première définition du concept de "milieu intérieur", terme qui jaillira en 1857, après une gestation de six ans¹.

A l'époque où il rédige l'Introduction, Bernard a éclairci son idée sur le caractère essentiel des substances toxiques et médicamenteuses : ce sont des "modificateurs du milieu intérieur".

En 1856, Bernard ne dispose pas encore de la solution géniale qu'offre la notion de "milieu intérieur", mais il est déjà maître d'un faisceau d'idées et d'une série d'observations lui permettant de fixer les traits essentiels de sa doctrine pharmacologique.

Les substances étrangères à la constitution chimique de l'organisme sont habituellement expulsées.² Bernard en a fourni une preuve spectaculaire par ses expériences sur l'assimilation du sucre, faites en 1843 et publiées dans sa thèse pour le doctorat en médecine. Injecté directement dans le sang, le sucre de canne est promptement éliminé

1. Voir GRMEK, "Evolution des conceptions de Claude Bernard sur le milieu intérieur" (1967).

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 46.

par les reins, tandis que le glucose est retenu dans l'organisme. Le suc gastrique transforme le saccharose en glucide assimilable, c'est-à-dire que le sucre de canne préalablement exposé à l'action de ce suc puis injecté dans le sang n'apparaît plus dans les urines.

L'expulsion des substances non assimilables est "une tendance des actes de la chimie vivante" ; cependant, il y a "une dérogation apparente à cette loi, dérogation qui nous conduira à une des questions médicales les plus importantes, celle de la localisation des actions toxiques¹".

L'organisme expulse presque toutes les substances toxiques introduites dans le sang, mais elles peuvent entre-temps produire des effets néfastes. "Il faut - précise Bernard -, pour que les effets toxiques de ces substances se manifestent, que l'absorption les ait amenées dans le courant artériel qui les conduit aux capillaires²." Pour Bernard, l'empoisonnement est essentiellement un phénomène local. L'un des principaux problèmes de la toxicologie expérimentale est, selon lui, de déterminer le lieu et le caractère de cette action locale, affectant - pour utiliser la terminologie d'aujourd'hui - les structures infracellulaires.

Une substance toxique agit uniquement au niveau des éléments anatomiques par sa quantité absolue à un moment donné³. Cette affirmation paraît aujourd'hui d'une évidence telle que la question de sa genèse et de ses preuves ne se pose pas. Et pourtant c'est une acquisition du XIX^e siècle et, en grande partie, le résultat des travaux de Bernard.

Dès ses premières recherches avec la strychnine, le curare et l'oxyde de carbone, Bernard est intimement convaincu que le poison

1. Ibid., p. 46.

2. Ibid., p. 47

3. Ibid., p. 335.

agit non pas sur un organe déterminé mais sur des éléments anatomiques. Cette idée sera développée et précisée quand il étudiera mieux la théorie cellulaire et ses conséquences, c'est-à-dire pendant la période de 1859-1865.

C'est grâce au principe d'action locale que Bernard explique d'une manière nouvelle toute une série de faits curieux et importants. Les symptômes cliniques d'une intoxication ne dépendent pas seulement de la nature et de la dose du poison. D'autres facteurs doivent être pris en considération : les voies d'introduction et d'élimination, la rapidité d'absorption et d'excrétion, la taille de l'organisme et la quantité de sang, le jeûne, etc. Une grande découverte, c'est la mise en lumière de ce que nous appelons aujourd'hui la métabolisation intermédiaire : ce qui compte, c'est l'état chimique d'une substance au moment de son contact avec les éléments anatomiques et non pas son état au moment de l'introduction dans l'organisme.

Certaines substances - écrit Bernard - "n'agissent pas telles qu'elles sont introduites dans l'économie, mais après une décomposition ou une combinaison qui leur donne des propriétés toxiques"¹. Par exemple, les cyanures de mercure ou de potassium seraient sans effets s'ils n'étaient pas décomposés, car les tissus sont intoxiqués seulement par l'acide cyanhydrique libre.

C'est par une expérience du 22 mars 1843, donc tout au début de sa carrière scientifique, que Bernard a démontré le fait que le cyanure de mercure empoisonne seulement après sa décomposition dans l'organisme². Pour mieux étudier les conditions de cette intoxication, Bernard a même imaginé une expérience comportant la double circulation entre deux animaux, c'est-à-dire, en termes modernes, la mise en parabiose d'un animal intoxiqué et d'un animal sain³.

1. Ibid., p. 66.

2. Ms. 7a II, p. 85-87 et Ms. 31a, f. 143.

3. Ms. 7a II, p. 108-109.

La nécessité de la métabolisation explique certains phénomènes d'apparence paradoxale. Par exemple, le cyanure de mercure introduit dans l'estomac d'un chien bien portant l'a tué presque instantanément, tandis que la même dose comparativement ingérée à un chien malade n'a agi que très lentement. Bernard trouve que la lenteur de la part du chien souffrant doit être attribuée au fait que le cyanure de mercure n'a pas, dans son estomac, rencontré de suc gastrique qui, chez le chien normal, libère l'acide cyanhydrique¹.

Durant l'hiver 1842-1843, Claude Bernard a fait plusieurs expériences sur des lapins, des chiens et des chats, en introduisant dans leur organisme, simultanément ou à de brefs intervalles, des substances chimiques qui in vitro réagissent entre elles et donnent des produits toxiques. Il a voulu savoir si des combinaisons chimiques se font dans le sang et dans les autres liquides animaux.

L'idée expérimentale a été d'introduire séparément dans un être vivant soit deux substances dont le produit est toxique, soit deux substances qui réagissent l'une sur l'autre en donnant un produit coloré, soit deux substances qui en se combinant libèrent du gaz carbonique. Le cas des corps chimiques produisant par leur réaction une substance colorée a été particulièrement tentant, parce qu'on pouvait espérer trouver la localisation exacte de la rencontre chimique.

Bernard introduit donc dans une veine une petite quantité de lactate, perchlorure ou protosulfate de fer et dans une autre veine ou dans une cavité corporelle une quantité correspondante de prussiate jaune de potasse. Il refait ces expériences avec la teinture de tournesol et l'acide phosphorique, puis avec l'acide lactique et le bicarbonate de soude. Dans ce dernier cas, le résultat aurait dû être la production de gaz carbonique et son exhalation par les poumons. Contre toute attente, les expériences montrèrent que les substances injectées

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 103-104.

ne se combinent pas dans l'intérieur véritable de l'organisme (c'est-à-dire dans le sang, dans le lymphé ou dans les tissus), ou ne le font pas de la même manière qu'in vitro. Les combinaisons chimiques escomptées par la théorie ne se faisaient que sur des surfaces vivantes, c'est-à-dire en quelque sorte en dehors de l'organisme. Ainsi, après injection simultanée, par deux veines différentes et éloignées l'une de l'autre, d'un sel de fer et de prussiate jaune de potasse, du bleu de prusse se formait dans l'estomac et dans la vessie, mais nulle part ailleurs¹.

Le sel de fer et le prussiate de potasse circulent dans le sang ensemble, sans pouvoir se combiner. Il est possible d'expliquer ce phénomène par la réaction alcaline du sang. Mais comment se fait-il que, dans tous les autres cas aussi, une propriété chimique quelconque des substances vivantes agit en bloquant des réactions inorganiques ? Il y avait là de quoi faire une belle théorie vitaliste. A cette époque de sa vie, Bernard n'y voyait pas d'inconvénient. D'intérêt non plus.

Il préféra donc suspendre son jugement jusqu'à plus ample informé.

Le 27 février 1847, dans le laboratoire de Pelouze, Bernard expérimenta sur des lapins en injectant séparément dans leurs veines une solution d'amygdaline cristallisée et une préparation fraîche d'émulsine, ferment qui décompose la première. Introduite seule dans l'organisme, chacune de ces deux substances est absolument inoffensive. Cependant, en se rencontrant, elles produisent de l'acide cyanhydrique, poison mortel. Cette réaction se fait aussi bien in vitro que dans le sang vivant².

1. Voir Ms. 7a II, p. 13-17, 19-31, 38-43, 48-50, 58, 61-74 et 136-140. La plupart de ces expériences n'ont jamais été publiées. Les résultats que Bernard considérait comme particulièrement instructifs sont consignés dans son article "Expériences sur les manifestations chimiques diverses des substances introduites dans l'organisme" (1848), puis rappelés à diverses reprises dans ses leçons.

2. Le compte rendu original de ces expériences se trouve dans le Ms. 7c, p. 79-82 et 115-117. Une description assez détaillée, dans BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 97-99.

Comment expliquer ce résultat ? N'y avait-il pas là une contradiction par rapport aux résultats des expériences de 1843 ? Une chose paraissait évidente : il y a des réactions chimiques qui ne s'opèrent pas dans le sang et d'autres qui peuvent s'y produire sans difficulté. En quoi consiste leur différence ? Bernard a remarqué que dans le premier groupe se trouvent des substances minérales, des sels métalliques ; dans l'autre cas, les substances qui réagissent sont d'origine organique et leur rencontre se présente chimiquement comme une fermentation. Les fermentations dans le sang sont-elles possibles ? La question avait une grande importance pratique et théorique, car on croyait à l'existence de maladies se manifestant par des fermentations du sang. Pour répondre par une preuve expérimentale, Bernard injecta en mars 1847, une grande quantité de levure de bière dans les veines de chiens et de lapins : la fermentation alcoolique se produisit dans le sang même¹.

Alors, Bernard arriva à la conclusion suivante : "Certaines combinaisons chimiques propres aux corps bruts, qui se produisent par double décomposition, ne sauraient donc se réaliser dans le sang ; mais des actions d'un genre différent s'y produisent avec la plus grande facilité : nous voulons parler des fermentations. Faites pénétrer de la levure de bière dans les veines, et vous verrez la fermentation alcoolique se produire en dépit de tous les privilèges de la force vitale. Or, les fermentations ne sont pas des combinaisons chimiques ordinaires, mais des réactions spéciales appartenant en propre aux êtres vivants ..."²

Ces expériences toxicologiques de jeunesse ont profondément influencé la pensée de Bernard sur les phénomènes biologiques en général. Il en parlera souvent. Pendant la dernière décennie de sa vie, il referra des expériences presque identiques. D'après Paul Bert, les expériences sur

1. Voir Ms. 7c, p. 118-122.

2. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale ... (1872), p. 74. Un excellent résumé des idées de Bernard sur ce sujet se trouve dans le Rapport sur les progrès ... (1867), p. 185. Rapide analyse critique chez OLMSTED, Claude Bernard physiologist (1938), p. 194-195.

le prussiate de potasse et celles sur l'amygdaline furent "pour Claude Bernard le point de départ de réflexions profondes sur les rapports des phénomènes chimiques avec les conditions particulières que réalisent les êtres vivants, et sur le rôle des fermentations dans les êtres organisés, réflexions qui le conduisirent à d'importantes découvertes et à des conceptions générales ...¹"

Voies d'introduction et d'élimination des poisons

Guidé par le principe d'action locale des substances toxiques, Bernard accordait une très grande importance à l'étude des voies d'introduction et d'élimination des poisons. "Tout empoisonnement est d'abord un empoisonnement du sang²". Bernard ne veut pas dire que le sang est toujours le lieu d'action de la substance toxique (comme c'est le cas dans l'intoxication oxycarbonée) mais, d'après lui, il est l'intermédiaire indispensable. Une certaine hésitation qui accompagne les premières déclarations bernardiennes sur ce sujet se transforme en conviction ferme grâce à l'élaboration du concept de milieu intérieur. On n'approche pas les tissus sans traverser l'écran protecteur du milieu intérieur. Il faut donc étudier comment un poison entre dans le sang et comment il en sort.

Des venins peuvent être ingérés sans qu'un empoisonnement s'ensuive. Nous avons longuement discuté des recherches de Bernard sur l'innocuité du curare pris par la bouche. Tout s'explique facilement si une telle substance n'est pas absorbée dans le sang. Il se peut même qu'une certaine absorption ait lieu mais qu'elle se fasse très lentement, au point d'être contrebalancée par un mécanisme d'élimination.

Bernard a formulé la règle suivante : "Pour que les effets caractéristiques du poison se produisent, il faut qu'il y en ait à un moment donné dans le sang une certaine quantité. Si cette quantité est suffi-

1. BERT, dans L'Oeuvre de Claude Bernard (1881), p. 44.

2. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 439-440.

samment fractionnée et est administrée à des intervalles un peu éloignés, on peut la dépasser beaucoup sans que l'animal en souffre, parce que l'élimination qui se fait constamment maintient ce qu'en renferme l'organisme au-dessous d'une dose suffisante pour agir¹."

Par ailleurs, l'entrée d'une substance toxique ou médicamenteuse dans le système veineux n'est pas la condition suffisante de son action. Elle peut rester sans effet, à cause de son élimination avant qu'elle ne soit arrivée dans le système artériel. Absorbée par les intestins, une substance peut être éliminée par les poumons et de ce fait, malgré sa pénétration dans le sang, elle ne parviendra pas jusqu'à son point d'impact chimique². Bernard a également compris le rôle détoxiquant du foie, qui élimine les substances toxiques contenues dans la veine porte.

Un exemple a été particulièrement cher à Bernard. Administré par la voie respiratoire, l'hydrogène sulfuré est un poison violent. Or, il est bien connu qu'on peut boire impunément des eaux sulfureuses contenant une quantité non négligeable de ce gaz. Bernard a même entendu dire que Monge aimait l'hydrogène sulfuré et qu'il buvait de l'eau saturée de ce gaz, sans en souffrir. En 1847, Bernard a confirmé par l'expérimentation animale l'innocuité de l'hydrogène sulfuré introduit dans le canal intestinal. L'injection sous la peau s'est aussi révélée inoffensive³ et, chose à l'époque vraiment étonnante, l'administration intraveineuse de ce gaz n'a eu aucune suite fâcheuse⁴. Cette dernière expérience n'a été faite avec toute la rigueur nécessaire qu'à l'occasion du cours de 1856.

Sur un chien de taille moyenne, Bernard ouvre la veine jugulaire et y introduit la canule d'une seringue pleine d'hydrogène sulfuré ; avant de pousser le poison dans le vaisseau, il place devant le museau du chien un buvard imbibé d'acétate de plomb. Ce buvard reste d'abord

1. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 332.

2. Ibid., p. 60.

3. Ms. 7c, p. 91 et Ms. 33b, f. 21.

4. Ms. 8d, p. 3-7.

parfaitement blanc. Dès que le gaz contenu dans la seringue est injecté dans la veine, une large tâche noire se produit sur le papier présenté au museau de l'animal. Le chien ne paraît guère souffrir. Tout le gaz injecté dans la veine ressort aussitôt par les poumons, car après l'arrêt de l'injection un nouveau papier réactif placé dans le courant de l'air expiré par l'animal ne change plus de couleur. Entre le début de l'injection et l'apparition de la tâche noire s'écoule un délai d'environ 3 à 5 secondes. Si le gaz est introduit dans le rectum du même chien, l'effet ne se produit qu'au bout d'environ 65 secondes. On peut vraiment mesurer, dit Bernard, la rapidité de l'absorption et de la circulation de l'hydrogène sulfuré dans le sang. Introduit dans les poumons ou injecté directement dans le système artériel, ce gaz toxique ne pardonne pas¹.

Les physiologistes ont étudié - dit Bernard dans la Notice sur ses travaux - l'élimination des substances toxiques et médicamenteuses par l'urine, les selles, l'air, le lait, la bile et même par la transpiration, mais la sécrétion salivaire a été négligée. Il s'est penché sur ce problème et il a trouvé, par exemple, que l'iode passe dans les salives avec une rapidité extraordinaire, tandis que le sucre, les sels de fer ou le prussiate jaune de potasse n'y passent jamais. Bernard s'est proposé d'étudier à ce propos les sels de mercure et de plomb².

Le 20 janvier 1849, Bernard informe la Société de Biologie de ses expériences avec l'atropine. On a prétendu, dit-il, que cette substance agissait sur les chiens et non sur les lapins. A vrai dire, cette différence n'a lieu qu'en administrant le poison par la bouche. L'absorption se fait seulement chez un animal à jeun, ce qui est facile à obtenir chez les chiens et très difficile chez les lapins. Lorsque l'atropine est injectée dans les veines, 5 cg narcotisent un chien et tuent un lapin. Toutefois, il ne s'agit pas dans ce cas d'une véritable

1. BERNARD, "Innocuité de l'hydrogène sulfuré introduit dans les voies digestives" (1856) ; "De l'élimination de l'hydrogène sulfuré par la surface pulmonaire" (1857) ; Leçons sur les effets ... (1857), p. 57-60 ; Rapport ... (1867), p. 85-86.

2. BERNARD, "Expériences sur l'élimination élective ..." (1853) ; BERNARD, Notice sur les travaux ... (1854).

différence qualitative. Tout s'explique, d'après Bernard, par le seul fait que le lapin possède une plus petite quantité de sang. La même dose d'atropine donne chez lui un taux sanguin plus élevé que celui obtenu chez le chien¹.

Bernard tient à corriger une erreur commune : ce n'est pas au poids de l'animal qu'on doit mesurer la dose de poison ou de médicament destiné à produire un effet donné. Le facteur décisif est la quantité de sang et les conditions particulières de l'entrée et de la répartition de la substance toxique ou médicamenteuse dans le sang².

Dilemme entre la chimie et la physique
des processus élémentaires

Inlassablement, Bernard répète que c'est le sang qui véhicule les poisons et les médicaments. Mais où s'opère, en dernière analyse, l'acte décisif de l'intoxication ? Ce lieu, précise Bernard, diffère d'une substance à l'autre. L'action toxique est une attaque chimique contre des éléments anatomiques bien définis. C'est, comme l'a dit Liebig pour les actions de certains sels métalliques, une sorte de cautérisation portée à l'intérieur des organes³.

"Nous sommes convaincu - écrit Bernard - qu'au fond les médicaments aussi bien que les poisons n'agissent primitivement que sur certains éléments histologiques spéciaux, même dans le cas où ils paraissent produire un trouble général de toute l'économie. C'est ainsi que la strychnine localise son action sur les nerfs sensitifs à l'exclusion de tous les autres appareils nerveux. D'un autre côté, le curare concentre son action sur les nerfs moteurs ... Une substance d'un genre bien différent, l'oxyde de carbone, respecte à la fois les muscles et les nerfs ; elle n'agit que sur les globules du sang qui doivent sans doute

1. BERNARD, "Action toxique de l'atropine" (1849), p. 7-9.

2. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 335.

3. Ibid., p. 92.

être considérés comme des cellules organiques, à l'instar des autres éléments histologiques. L'oxyde de carbone arrive dans les poumons, se fixe sur les globules qui circulent dans les vaisseaux pulmonaires, et telle est son affinité pour eux qu'il se produit un composé chimique stable et que la présence de l'oxygène ne suffit plus à détruire. Voilà comment la fonction, si importante qui est dévolue aux globules du sang se trouve abolie d'un seul coup. Voici donc une influence aussi générale, aussi complète que possible et qui s'exerce sur l'économie tout entière par suite d'une action qui n'atteint qu'un élément unique ; il suffit de modifier ainsi un élément histologique particulier pour priver tous les autres tissus d'un stimulant indispensable. Nous trouvons ici un exemple remarquable du mécanisme par lequel les effets de l'empoisonnement d'un élément finissent par envahir tout l'organisme ; la substance vénéneuse circulant librement dans le sang s'empare de son tissu de prédilection partout où elle le rencontre¹."

Dans les leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses (1856), Bernard dit expressément que les poisons et les médicaments agissent exclusivement sur les éléments constitutifs de l'organisme. En regardant de près ses déclarations, on se rend compte que ces éléments ne sont pas seulement les cellules ou les autres structures anatomiques. Bernard élargit ce concept d'élément à des structures sub-cellulaires, moléculaires. Fort de ce prolongement conceptuel, il rejette comme non scientifique la notion d'une action sur des propriétés qui ne serait pas primitivement une modification des structures histologiques ou chimiques. A cette époque de sa vie, Bernard est profondément convaincu que l'intoxication n'est, en dernière analyse, qu'une lésion. Cette lésion n'est pas obligatoirement morphologique au sens des anatomistes. Elle peut se situer à un niveau invisible, échappant au micros-

1. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 84-86. Le texte de ces leçons de 1859-1860 fut d'abord publié en langue anglaise. Une comparaison de cette version française avec l'édition anglaise n'a révélé aucune modification ultérieure de son contenu, du moins en ce qui concerne le paragraphe cité.

cope mais néanmoins décelable par les procédés d'analyse chimique. La lésion chimique n'étant pas nécessairement irréversible, elle donne l'impression d'être plus fonctionnelle que morphologique.

Il est peu connu que ces idées, si merveilleusement modernes¹, ne représentent pas la pensée définitive de Bernard.

Notre savant leur resta fidèle jusqu'en 1866. Dans son Introduction (1865), il attaque l'anatomie pathologique de Virchow, mais sa propre thèse n'est pas l'abandon du principe d'action sur les éléments vitaux. En développant le concept de "milieu intérieur", Bernard ne considère plus les tissus, c'est-à-dire les structures que les anciens médecins appelaient "solides", comme le seul siège possible de la lésion primitive. La maladie peut débiter également par les parties "humorales" qui, bien entendu, ne sont pas amorphes mais possèdent une structure chimique définie. "L'anatomo-pathologiste - écrit Bernard en visant Virchow - suppose démontrer que toutes les altérations anatomiques sont toujours primitives, ce que je n'admets pas, croyant, au contraire, que très souvent l'altération pathologique est consécutive et qu'elle est la conséquence ou le fruit de la maladie, au lieu d'en être le germe ... Je n'admettrai donc pas que les cellules ou les fibres des tissus soient toujours primitivement atteintes ; une altération morbide physico-chimique du milieu organique pouvant à elle seule amener le phénomène morbide à la manière d'un symptôme toxique qui survient sans lésion primitive des tissus, et par la seule altération du milieu²". L'intoxication est donc citée comme l'exemple par excellence d'une action qui ne débute pas par la lésion des tissus. Néanmoins, le phénomène primitif est une lésion chimique que Bernard appelle "altération du milieu". Le principe qui dominait les leçons de 1856 n'est pas encore trahi, mais Bernard tourne son regard dans une autre direction.

1. Voir par exemple DJIAN, La médecine moléculaire (1970).

2. BERNARD, Introduction (1865), p. 198.

En janvier 1866, Bernard fut sollicité par le Journal des Savants pour rédiger un article sur Rudolf Virchow (1821-1902). Le physiologiste français conçut alors le plan de cet article et rédigea, à ce propos, quelques idées qu'il confia à un de ses cahiers de notes¹. Le projet en resta là².

Dans son "Plan de l'article", Bernard se proposait d'expliquer, entre autres choses, le point suivant : "On a placé les causes des maladies comme celles de la vie dans des entités etc., puis dans les propriétés des tissus ; aujourd'hui, dans des propriétés des éléments. Bichat³." A la lumière d'autres textes de Bernard, nous comprenons son but et son ambition : fonder la physiologie et la pathologie sur les propriétés des éléments vitaux et non sur la structure de ces éléments. On pourrait remarquer que cette distinction n'a pas d'importance parce que les propriétés sont une expression de la structure. Mais ce n'est pas l'opinion de Bernard. D'après lui, "la fonction existe pour l'élément anatomique, et non, comme on l'a cru longtemps, l'élément anatomique pour la fonction⁴". La fonction ne peut être déduite de la forme ; la propriété ne peut être déduite de la structure. Les fonctions et les propriétés ne doivent pas être considérées comme des moyens, mais - pense Bernard - "comme un but en soi, c'est-à-dire comme essentielles en elles-mêmes et pour elles-mêmes au mouvement vital⁵".

Animé par ce désir de voir la fonction triompher de la forme, Claude Bernard rédigea, entre février 1866 et mars 1867, un texte très curieux sur l'intoxication directe des propriétés élémentaires⁶. "Il y a - écrit Bernard - dans les systèmes nerveux et musculaire trois forces physiologiques qui réagissent d'une manière constante les unes sur les autres. Ces

1. Ms. 10d^o, p. 26-29.

2. Édition intégrale de ce texte dans GRMEK, "Opinion de Claude Bernard sur Virchow et la pathologie cellulaire" (1965).

3. GRMEK, Op. cit., p. 24.

4. Voir à ce propos BERNARD, Leçons sur les phénomènes de la vie ... (1879), t. II, p. 150

5. Ibid., p. 149.

6. Ms. 1b, p. 25-209. Voir GRMEK, Poisons de flèches, p. CVIII-CXXVI.

trois forces, ou propriétés si l'on veut, sont : la sensibilité qui réside dans l'élément nerveux sensitif, la motricité qui a son siège dans l'élément nerveux moteur, et la contractilité qui appartient spécialement à l'élément contractile ou musculaire. La sensibilité est constamment le phénomène physiologique initial et elle est, ainsi que nous l'avons vu, la condition essentielle à la production de tout mouvement complet volontaire ou involontaire ... [L'expérience] prouve toujours surabondamment notre principe que la strychnine agit sur la sensibilité pour produire ses effets sans quoi elle reste inerte. Mais, dira-t-on, admettre que la strychnine agit sur la sensibilité cela équivaut à admettre qu'elle agit sur une entité. Il ne saurait y avoir action sur une propriété ou sur quelque chose d'immatériel sans qu'il y ait action sur la matière. Il faut donc arriver à localiser l'action de la strychnine sur un organe nerveux, une fibre ou une cellule, mais non sur une simple propriété de sensibilité, cela ne se comprend pas. La question que je viens de poser est une des plus intéressantes à examiner. En effet, les physiologistes, les médecins en général, admettent qu'une substance n'a d'effet qu'autant qu'elle agit sur une molécule matérielle de l'organisme pour l'altérer dans ses propriétés¹ mais il semble leur répugner de reconnaître qu'un agent toxique ou un médicament n'agit que sur quelque chose d'immatériel comme la propriété seule d'un élément nerveux sans agir sur la substance. C'est cependant, je crois, ce qui a lieu pour la strychnine, et cette question est assez importante pour que nous lui donnions en temps et lieu de longs développements avec des arguments à l'appui. Ici nous ne voulons que l'indiquer."

Bernard s'efforce alors d'expliquer que les propriétés ou forces seraient en réalité des "vibrations spéciales". Elles existeraient "pour pouvoir agir les unes sur les autres ; de sorte que ce sont les propriétés qui agissent sur les propriétés et non la matière sur la matière".

1. On dirait que Bernard polémique avec ses propres opinions exprimées dans les publications antérieures.

"Si c'est la vibration - continue Bernard - qui constitue tout le phénomène sans qu'il y ait besoin de plus ou de moins de matière pour cela, cela nous expliquerait pourquoi quelques fois des modifications, imperceptibles matériellement, amènent cependant des effets très grands. Ainsi la fécondation n'est que la vibration de l'oeuf à laquelle s'ajoute, je suppose, la vibration de l'animal spermatique, mais il n'y a rien de matériel, pondéralement d'ajouté. De même, quand on magnétise un morceau de fer ou d'acier, on lui donne des vibrations particulières mais on ne change rien à son poids. Les maladies pourraient aussi être considérées comme produites par des agents immatériels, c'est-à-dire par des changements de vibrations qui amènent des phénomènes spéciaux."

"Les médicaments, ou les agents hygiéniques (lumière, chaleur) ou les substances toxiques, pourraient être considérés comme agissant sur des propriétés des matières vivantes. Mais en admettant ainsi que dans la machine vivante ce sont toujours les propriétés qui réagissent sur les propriétés, il faut cependant bien reconnaître que les conditions de la production de ces vibrations ou propriétés, les conditions dans lesquelles elles peuvent agir les unes sur les autres et les résultats de ces actions et réactions, ne sont pas moins nécessaires à connaître, et c'est l'objet du physiologiste..."

"En résumé, la strychnine n'agit pas sur un organe sensitif quelconque spécial, mais sur les vibrations nerveuses sensibles. La strychnine paraît avoir pour effet d'exagérer ou d'accroître (ou de renforcer) ces vibrations quand elles existent, mais si elles n'existent pas la strychnine ne les fait pas naître ou apparaître ... Le curare au contraire, diminuerait ou éteindrait les vibrations du nerf moteur et laisserait intactes celles du nerf sensitif, et là le curare agirait exactement comme la strychnine, c'est-à-dire sur la motricité et non sur le nerf moteur lui-même. La quinine doit sans doute agir sur les vibrations fébriles du grand sympathique."

"Dans les sciences physiques, il paraîtrait bien en être ainsi ... Quand la lumière, l'électricité, la chaleur s'ajoutent, se neutralisent ou interfèrent, ce sont bien les propriétés qui sont en activité

les unes sur les autres et non les corps eux-mêmes. Tous les phénomènes de la matière forment donc une sorte de concert formé par les propriétés des corps. Ce concert est dans l'éther physique pour la lumière. C'est donc quelque chose d'immatériel que ces propriétés qui agissent les unes sur les autres. La lumière interfère dans l'éther et les corps lumineux ne sont pour rien dans ces phénomènes... Dans la fonction cérébrale ce sont certainement des propriétés qui réagissent les unes sur les autres. Les médicaments et les modificateurs organiques devraient aussi agir sur les propriétés existantes de la matière et non sur la matière elle-même."

"Par tout ce qui précède je ne crains pas d'être accusé de favoriser le mysticisme vital et la croyance au somnambulisme et à toutes ces choses merveilleuses de même genre. Je ne fais que rapprocher les phénomènes de la vie des phénomènes physiques et montrer qu'ils doivent finalement être considérés de même. Dans tous les cas, je ne crains rien, disais-je, parce que la base de mes raisonnements ou de mes considérations sont des expériences claires et positives qui sont immuables. Néanmoins, on ne peut pas s'empêcher de voir que ces interprétations scientifiques ne sont pas favorables au matérialisme¹."

Ce texte de Bernard ne fut jamais publié. L'auteur craignait-il d'être mal compris ? Ou n'était-il pas certain que ces hypothèses représentaient son opinion véritable ?

Les déclarations de Bernard sont assez déroutantes. Néanmoins, elles sont suffisamment claires pour empêcher chaque tentative d'annexion idéaliste. Conciliateur des extrêmes, Bernard examinait les problèmes à partir de plusieurs positions théoriques. Dans ses réflexions, la chimie et la physique intervenaient à tour de rôle. Cependant, la physique de Bernard n'est plus la mécanique classique. Il ne parle pas de la masse ou du mouvement mais de l'électricité, de la lumière ou des "vibrations". Dans un contexte physiologique, ce dernier terme apparaît comme maladroit. Il est aussi facile de le ridiculiser que de lui attri-

1. Ms. 1b, p. 165-187.

buer une signification prophétique. En disant que la "propriété" élémentaire est synonyme de "force", Bernard nous fait comprendre qu'il pense en fait à une entité qui, par sa nature, correspond à peu près à l'énergie de la physique moderne. Les idées de Bernard dépassent le cadre du matérialisme mécaniciste. Le lecteur du XX^e siècle ne lui en tiendra, certes, par rigueur. Cela n'empêche pas que, du point de vue de la science actuelle, les vues exprimées par Bernard dans son texte inédit sont à proscrire. Si un jour la biologie moléculaire cède la place à la biologie énergétique ou à une doctrine similaire, le jugement sur le texte de Bernard sera peut-être modifié. Néanmoins, indépendamment de toutes les opinions à venir, cette attitude antimorphologiste et cette explication antimatérialiste ne s'inscrivaient pas dans la bonne direction, compte tenu des conditions concrètes de la physiologie du XIX^e siècle. Cela, Bernard l'a parfaitement bien senti.

Dans les leçons qu'il professa après 1867 et dans les textes qu'il rédigea après cette date, Bernard s'exprime avec beaucoup de prudence et de retenue sur les problèmes concernant la matière, la forme, les propriétés, la force, etc. Pour l'étape contemporaine de la physiologie, il fait plus confiance à la chimie ; pour l'avenir, il fonde son espoir sur une nouvelle orientation de la physique. Vers la fin de sa vie, Bernard garde secrète toute une partie de ses réflexions générales. Les lettres à Mme Raffalovich confirment l'existence de spéculations ésotériques.

Certaines contradictions ne le gênent pas trop. Il peut donc noter, en 1872, posément et avec fierté : "Je suis un des premiers à avoir dit que les actions physiologiques, morbides, toxiques ou médicamenteuses se portent sur les éléments histologiques et non sur les entités fonctionnelles. Depuis lors, cette voie a été suivie, mais il s'agit de connaître exactement le mécanisme suivant lequel ces actions diverses se localisent sur tel ou tel élément histologique. Or, il semble évident que toute action se fasse par le sang et primitivement sur le sang ou sur la lymphe. Il le faut bien pour arriver à l'élément ; mais est-ce

la substance toxique elle-même qui agit sur l'élément, ou bien le sang ou la lymphe modifiés¹?"

A cette dernière question, Bernard ne trouvera pas de réponse. Pour nous aujourd'hui, c'est la première supposition qui est bonne, Bernard penchait pour la seconde. Pour l'inventeur du concept de milieu intérieur, cela se comprend.

Le bistouri chimique

Dans sa communication sur le curare, présentée le 27 octobre 1856 à l'Académie des Sciences, Claude Bernard définit en ces termes la méthode que, dans l'avenir, la physiologie générale utilisera :

"En terminant, j'appellerai surtout l'attention des physiologistes sur cette espèce d'analyse physiologique des systèmes organiques qu'on peut effectuer à l'aide des agents toxiques. J'ai développé cette idée dans mon cours au Collège de France, où j'ai étudié à ce même point de vue d'autres substances, telles que la strychnine, le sulfocyanure de potassium, l'oxyde de carbone, etc., qui agissent non pas sur des organes, mais sur des systèmes organiques, comme par exemple le système nerveux ou sensitif, le système musculaire, les globules du sang, etc. Ces substances ainsi considérées sont de véritables réactifs de la vie² qui, portés par le torrent de la circulation dans tous les points de l'organisme, exercent leur action sur certains tissus, les isolent et amènent la mort par un mécanisme qui désigne le rôle physiologique du

1. Ms. 2a, p. 11. Voir BERNARD, Pensées ... (1937), p. 265-266.

2. Claude Bernard aimait ce terme. Il s'en servira pour définir, dans l'Avant-propos de l'ouvrage imprimé (avril 1857), le but de ses leçons sur les poisons : "J'ai spécialement envisagé les agents toxiques comme des espèces d'instruments physiologiques plus délicats que nos moyens mécaniques et destinés à disséquer, pour ainsi dire une à une, les propriétés des éléments anatomiques de l'organisme vivant. Je les ai considérés comme des véritables réactifs de la vie" (Leçons sur les effets ..., p. V). Un texte analogue se trouve dans BERNARD, Leçons sur les anesthésiques... (1875), p. 488.

tissu qui se trouve atteint. Avec ces agents on peut étudier, non pas la mort des organes, comme l'a fait Bichat, mais la mort des systèmes organiques. Cette étude offre un haut intérêt au point de vue de la physiologie générale¹."

Pénétrant dans les structures les plus fines, les poisons sont pour Claude Bernard "comme un bistouri, mais un bistouri très délicat"². Il dira avec une emphase peu coutumière : "Là où le bistouri s'arrête, le poison commence. Ma méthode est une révolution dans la physiologie et la médecine. Jamais on n'avait eu cette idée d'analyser les phénomènes physiologiques par les poisons. On étudiait les substances toxiques par la médecine légale, par la thérapeutique ; on croyait qu'elles agissaient sur la vie, sur les organes, mais j'ai dit : sur les éléments..."³

Plus posément, Bernard raconte dans son Rapport de 1867 que c'est à propos des études sur le curare qu'il a été amené à se servir des poisons pour distinguer les propriétés des éléments histologiques et analyser les manifestations élémentaires de la vie. On a toujours recherché dans les empoisonnements quels sont les organes atteints. Fontana s'est efforcé de localiser l'action du curare. Magendie a employé la noix vomique pour voir si les racines rachidiennes antérieures étaient vraiment motrices. "Mais -explique Bernard- je crois avoir dit le premier

1. BERNARD, "Analyse physiologique des propriétés des systèmes musculaire et nerveux au moyen du curare" (1856), p. 829.

2. BERNARD, Leçons sur les propriétés des tissus vivants (1866), p. 177.

3. Notes pour la leçon du 3 mars 1875. Voir Ms. 4, p. 79-80. Dans son célèbre éloge, Renan va même crier au miracle : "Ce fut un vrai coup de génie d'avoir su faire du poison son grand agent expérimentateur. Le poison, en effet, va où ni la main ni l'oeil ne peuvent aller. Il atteint les éléments mêmes de l'organisme, s'introduit dans la circulation, devient un réactif d'une délicatesse extrême pour disséquer les éléments vitaux, désassocier les nerfs sans les lacérer, pénétrer les derniers mystères du système nerveux ... Miracle ! Il rendit la mort locale et passagère, locale par les empoisonnements partiels, passagère par les anesthésiques ; et de la sorte, au scalpel qui mutilait la vie, au microscope qui en faussait les proportions, il substitua ce qu'on a très bien appelé l'autopsie vivante, sans mutilation ni effusion de sang" (RENAN, Discours prononcé dans la séance publique de l'Académie des Sciences du 3 avril 1879, p. 18).

que les vrais poisons agissent toujours sur des éléments histologiques et qu'ils peuvent, par conséquent, constituer les instruments d'une nouvelle méthode d'analyse physiologique de ces éléments ... En France, quelques physiologistes, mais surtout M. Vulpian, ont suivi cette méthode analytique expérimentale dans l'étude de divers poisons¹."

Le pivot du raisonnement bernardien, c'est l'idée de la vie indépendante des éléments histologiques. Sa toxicologie s'appuie sur la théorie cellulaire, la confirme à son tour et permet la constitution de la physiologie générale. Mais Bernard est conscient aussi des limites de cette conception et des dangers d'égarement et de malentendu. L'indépendance de la vie élémentaire ne doit pas être prise à la lettre. Les éléments histologiques peuvent survivre quand ils sont isolés, les propriétés particulières peuvent se manifester quand les autres sont abolies, mais ce n'est qu'une situation exceptionnelle et non durable. La vie des cellules n'est indépendante qu'en théorie. L'organisme est un tout que maintiennent uni le système nerveux et le milieu intérieur. L'analyse toxicologique n'est donc une bonne méthode de recherche physiologique que dans la mesure où elle est assortie, et même précédée, d'une investigation qui tient compte de l'intégration organismique. En décembre 1877, déjà atteint de la maladie qui lui sera mortelle, Bernard trace le plan de ses futures leçons, celles qui n'auront jamais lieu, et il écrit :

"Les poisons sont des moyens de vivisection élémentaire. Les moyens chimiques et physiques viennent après les vivisections pour les expliquer. Danger des chimistes qui expliquent les phénomènes organiques comme les phénomènes inorganiques...²"

Chimie, oui ; mais une chimie qui recherche les conditions d'existence particulière à la matière vivante. Voilà le testament scientifique de Claude Bernard.

1. BERNARD, Rapport sur les progrès ... (1867), p. 159-160. Bernard fait allusion à l'étude de VULPIAN, "Recherches toxico-physiologiques" (1858).

2. Ms. 1d, p. 85.

En ce qui concerne les nouveaux instruments d'analyse physiologique, sa prophétie se réalisa, et c'est par des "bistouris chimiques" que travailleront un Langley, un Dale, un Loewi, et toute une pléiade de chercheurs modernes¹.

Identité des poisons et des remèdes

Pour les médecins grecs, le pharmakon est toute substance qui altère la nature d'un organisme ; c'est à la fois poison et remède. Claude Bernard fit sienne cette opinion classique et enseigna l'identité des modes d'action des substances toxiques et médicamenteuses. La distinction entre un poison et un médicament est fondée sur le résultat de leur application et non sur le mécanisme de leur action. Nul n'ignore que, d'après Paracelse et autres auteurs, seule la dose fait d'un poison un médicament, et vice versa. Bernard va encore plus loin : la même dose d'une substance peut être bénéfique ou maléfique selon les conditions particulières de l'organisme auquel on l'administre. Et les remèdes ne guérissent qu'en rendant l'organisme "malade" d'une manière opposée à celle de la maladie qu'ils combattent.

"Tous les médicaments - écrit Bernard - sont, en définitive, des poisons ; ils n'en diffèrent que par l'intensité moins grande de leur action. Les préparations dont nous faisons usage n'agissent réellement qu'à cause de leurs propriétés toxiques qui apportent un trouble étranger à l'économie²."

Donc, la thérapeutique rationnelle suppose la connaissance du mécanisme physiologique des actions toxiques, connaissance qui ne saurait être acquise sans une expérimentation toxicologique. Selon Claude Bernard, les recherches sur l'oxyde de carbone et sur le curare représentent le modèle d'une "expérimentation physiologique" qui seule rend pos-

1. Voir à ce propos SHIDEMAN, "Drugs as tools in the elucidation of physiological mechanisms" (1967).

2. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 72.

possible la fondation d'une médecine scientifique.

Citons à ce propos deux textes caractéristiques, l'un extrait de l'article sur le curare, l'autre provenant d'un manuscrit : "... l'action thérapeutique des poisons, qui est encore aujourd'hui à peu près complètement dans les mains de l'empirisme, ne pourra en sortir et être comprise scientifiquement que par l'étude physiologique des empoisonnements. L'action médicamenteuse n'est au fond qu'un empoisonnement incomplet¹."

"La connaissance du mécanisme physiologique à l'aide duquel les substances toxiques ou médicamenteuses arrivent à produire leur action sur l'organisme doit être le but de toutes les recherches médicales. C'est là que gît toute la puissance de la médecine expérimentale. La médecine antique fut ce qu'elle pouvait et devait être : une médecine d'observation concluant au pronostic, mais se bornant comme traitement à l'expectation faite dans des conditions capables de favoriser les tendances heureuses de la nature. La médecine moderne expérimentale, au contraire, doit avoir la prétention d'agir sur l'organisme malade. Elle peut aspirer à étendre sa puissance sur les corps vivants de même que les autres sciences modernes expérimentales physico-chimiques sont arrivées à dominer et à diriger les phénomènes des corps bruts ... Sans doute la médecine empirique est parvenue, et pourra toujours parvenir, à se servir utilement d'un grand nombre de médicaments. Mais ce n'est que l'état préliminaire de la science et la médecine scientifique n'existera que le jour où l'on saura d'une part la connaissance du mécanisme à l'aide duquel les substances médicamenteuses ou toxiques portent leur action dans l'organisme, et d'autre part la raison physiologique de leur mode d'action. C'est ma conviction profonde. C'est pourquoi dès aujourd'hui il faut travailler à préparer cet avenir scientifique si désirable de la médecine²..."

1. BERNARD, La science expérimentale (1878), p. 313.

2. Ms. 1b, p. 25-28.

Par la supposition d'une identité fondamentale des actions toxiques et médicamenteuses, les conclusions des recherches toxicologiques de Bernard reçoivent une immense importance pratique. La pharmacothérapie ne pourra pas négliger la notion de métabolisme intermédiaire, le rôle de la répartition sélective d'une substance dans l'organisme et de sa concentration locale, l'importance de voies d'absorption et d'élimination, le phénomène de "détoxication" de certaines substances par le passage à travers le foie, l'insuffisance d'un dosage établi par kilogramme de l'organisme traité, etc.

Dans ses Leçons de 1856, Claude Bernard prouve que les poisons, c'est-à-dire les médicaments, n'exercent leur action qu'à la double condition d'arriver jusqu'aux éléments anatomiques, sur lesquels ils agissent d'une manière élective, en un temps donné et en quantité suffisante. Il pose ainsi - comme le dit Béclard - "l'un des préceptes les plus importants de la thérapeutique générale"¹.

Nous avons montré à quel point les leçons bernardiennes sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses sont dominées par le principe d'action locale. Le fondement de la thérapeutique rationnelle de Claude Bernard est le principe "d'action élective et spéciale sur les éléments organiques". L'intervention de la médecine a pour but de modifier les propriétés des nerfs, des muscles et des autres éléments histologiques².

Les manuscrits de Bernard nous permettent de trouver l'origine historique de cette conception dans une théorie de Léon Coze (1817-1896) et dans les expériences faites en 1842 par Bernard en collaboration avec Coze, futur professeur de pharmacie à Strasbourg et à Nancy. Dans sa jeunesse, Bernard était séduit par les idées de son collègue. "La théorie de M. Coze sur l'action des médicaments - nota Bernard dans son carnet - est une véritable théorie chimique basée sur l'affinité

1. BECLARD, Eloge de Claude Bernard (1885), p. 11.

2. Voir BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 86.

des médicaments pour les organes¹." Il imagina plusieurs expériences pour vérifier certaines propositions de thérapeutique chimique². Ces recherches ne furent jamais publiées. Elles font penser aux idées d'Ehrlich sur les affinités histochimiques, mais gardons-nous de tomber dans le piège de fausses similitudes et de voir en Bernard, par exemple, un précurseur de la chimiothérapie. Les expériences de 1842 méritent notre intérêt moins par leur valeur intrinsèque que par leur rôle dans l'histoire personnelle de Bernard. Nous y trouvons le germe de la théorie développée dans les Leçons de 1856.

Au risque de nous répéter, rappelons que le principe d'action locale, tel qu'il est enseigné dans les Leçons de 1856, ne représente pas la pensée définitive de Claude Bernard. Après avoir conçu et développé le concept de milieu intérieur, Bernard se plaisait à supposer une action indirecte des substances toxiques et médicamenteuses sur les éléments structurés de l'organisme. Les médicaments seraient, en tout premier lieu, des "modificateurs du milieu intérieur". Et, dans ses derniers efforts d'expérimentation et de spéculation, Bernard envisageait la possibilité d'une action des médicaments sur les propriétés des tissus sans modification de leur structure.

Toute sa vie, Claude Bernard est demeuré fidèle à un but fixé dès le début de son travail de chercheur : rattacher la thérapeutique à la physiologie.

Quand, aux funérailles de Bernard, Armand Moreau prendra la parole au nom de l'Académie de Médecine, il choisira l'intoxication oxycarbonée comme l'exemple qui illustre le mieux les mérites de Claude Bernard pour la médecine pratique. Dans ce genre de recherches, dit Moreau, apparaît d'une manière éclatante l'union de la physiologie et de la médecine : "Dans l'action des médicaments le problème scientifique consiste désormais à déterminer sur quel élément anatomique chaque médicament porte son action ; en d'autres termes expliquer les actions thérapeutiques,

1. Ms. 7a, fasc. II, p. 11.

2. Voir Ms. 7a, fasc. II, p. 4-9, 13-17, 38-43, Ms. 33b, f. 18-19.

c'est connaître les modifications des propriétés vitales que subit l'élément anatomique atteint par le médicament. En rattachant ainsi les questions de thérapeutique de la manière la plus étroite à la physiologie générale, Claude Bernard a ouvert les voies à une théorie médicale nouvelle...

Le concept de maladie à la lumière des recherches toxicologiques

Une thérapeutique rationnelle doit se fonder sur une pathologie scientifique. Vouloir rattacher la thérapeutique à la physiologie générale implique donc l'identification qualitative de la pathologie à la physiologie. Dans l'analyse bernardienne, l'identité des poisons et des remèdes, à la variation quantitative près, est un argument important en faveur de l'idée d'une unité essentielle des phénomènes morbides et des fonctions physiologiques.

Comme Broussais et Comte, Claude Bernard insiste sur l'identité fondamentale de la maladie et de la santé². "Dans la réalité - écrit-il - il n'y a entre ces deux manières d'être que des différences de degré : l'exagération, la disproportion, la désharmonie des phénomènes normaux constituent l'état maladif. Il n'y a pas un cas où la maladie aurait fait apparaître des conditions nouvelles, un changement complet de la scène, des produits nouveaux et spéciaux³." A l'appui de cette thèse, Bernard évoque surtout deux exemples : le diabète et la fièvre. Nous ne les examinerons pas dans ce livre, car il est difficile de bien les comprendre sans une analyse préalable des idées de Bernard sur la glyco-génèse et sur la calorification. Ce qui nous intéresse dans ce chapitre, c'est la connexion entre les recherches toxicologiques de Bernard et le principe d'identité du normal et du morbide.

1. MOREAU, "Claude Bernard" (1873), p. 131.

2. A ce propos, voir en particulier CANGUILHEM, Le normal et le pathologique (1966) ; CANGUILHEM, La connaissance de la vie (1965) ; GRMEK,

"La conception de la maladie et de la santé chez Claude Bernard" (1964).

3. BERNARD, Leçons sur la chaleur animale ... (1876), p. 391.

Nous avons utilisé à dessein le terme "principe". C'est un usage qui remonte à Comte. Bernard lui-même se sert parfois de ce mot pour désigner l'idée que le pathologique n'est rien de plus qu'un simple prolongement du physiologique. Or, dans le cadre de la doctrine bernardienne, ce n'est pas tout à fait correct. D'une part, un principe ne peut être, par définition, ni renversé ni approuvé par l'expérience ; d'autre part, Bernard se propose de "prouver expérimentalement que les phénomènes pathologiques et les actions toxiques ou thérapeutiques rentrent dans les lois physiologiques¹". "Je me propose de démontrer - écrit Bernard - que les phénomènes de la vie sont constamment soumis aux mêmes lois, soit qu'on les considère à l'état normal ou physiologique, soit qu'on les étudie à l'état anormal ou pathologique. Je définirai donc la médecine expérimentale : la science analytique des maladies fondées sur ce principe que l'explication des phénomènes pathologiques doit être déduite des mêmes lois qui régissent les phénomènes normaux de la vie. D'où il résulte que le vrai problème de la médecine scientifique est de découvrir les lois communes à la physiologie et à la pathologie, en même temps qu'on distinguera les phénomènes physiologiques des phénomènes pathologiques par la détermination exacte des conditions différentes et spéciales dans lesquelles les uns et les autres se manifestent ...²"

C'est dans ses recherches de toxicologie que Bernard entrevoyait les preuves expérimentales du principe en question : "... j'espère prouver clairement que la strychnine ne crée et ne développe aucun phénomène pathologique ou toxique qui lui serait propre, mais qu'elle ne fait simplement qu'exagérer les phénomènes nerveux normaux de la moelle de manière à les rendre incompatibles avec l'état d'équilibre des fonctions dans l'organisme vivant. J'aurai, si je démontre ce que j'avance, donné un argument au principe qui sert de base à la médecine expérimentale, à

1. Ms. 2b, p. 1.

2. Ms. 2b, p. 11.

savoir que les actions toxiques ou médicamenteuses rentrent dans les lois générales de la physiologie¹."

Si les actions toxiques entrent dans les lois de la physiologie, la preuve est également donnée pour les phénomènes pathologiques en général, car Bernard est convaincu qu'il n'y a pas de différence essentielle entre les intoxications et les maladies.

De sa conviction que les effets généraux des médicaments s'expliquent par les modifications qu'ils impriment aux éléments des tissus, Bernard tire la conclusion qu'il doit en être de même pour les causes des maladies. Les effets des facteurs pathogènes doivent s'expliquer par la structure organique sur laquelle ils agissent et par leur mode d'action. Il y a - dit Bernard - "une analogie entre l'action des causes morbides et celle des poisons", analogie qui à la fin du discours bernardien deviendra une identité.

Le cours de pathologie générale, professé au Collège de France en 1859-1860, n'est, en grande partie, qu'un essai d'explication du fait que "l'influence exercée par les poisons sur les organes du corps vivant présente... une analogie frappante avec celle des causes morbifiques²".

Deux citations suffiront pour préciser la conviction de Bernard : "Lorsqu'on étudie les lésions que produit l'ingestion des diverses substances toxiques, on constate invariablement qu'un élément histologique spécial, un tissu particulier, a été atteint et frappé sur tous les points de l'économie et la conséquence immédiate d'une lésion pareille est un désordre complet des fonctions physiologiques exercées par les éléments modifiés. Des troubles généraux résultent par conséquent de la suppression soudaine de leurs propriétés vitales. A cet égard, l'action des poisons est entièrement parallèle à celle des maladies³."

1. Ms. 1b, p. 165.

2. Une version anglaise de ces leçons fut aussitôt publiée, en 1860, dans le Medical Times and Gazette (leçons recueillies et traduites par Benjamin Ball), tandis que le texte français ne vit le jour que très tardivement : BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale, Paris, 1872. Pour la phrase citée, voir la page 122.

3. BERNARD, Op. cit., p. 129.

"Beaucoup de nos maladies sont de vrais empoisonnements : elles donnent lieu à des symptômes qui sont en rapport avec la nature d'un agent toxique qui a pénétré en nous et qui s'expliquent par les fonctions qui en sont troublées¹."

Bernard s'oppose vigoureusement à la conception ontologique des maladies. En tant qu'entités nosologiques, les maladies n'existent pas; elles n'ont pas de réalité. Ce ne sont que des mots servant à classer les phénomènes pathologiques. Une succession déterminée de phénomènes constitue ce qu'on appelle les fonctions ; à l'état pathologique, ces types de phénomènes forment les maladies. Leur individualité et leur appartenance à une certaine espèce nosologique résultent d'"une succession de déterminismes subordonnés les uns aux autres". Les empoisonnements, tout comme les maladies, se ramènent - selon Bernard - à un déterminisme complexe ayant pour départ l'action physico-chimique du poison sur un élément organique ; la suite est déterminée par des conditions vitales propres à chaque organisme².

La plupart des médecins, déclare Bernard, reconnaissent des entités morbides, des créations morbides. "Tout cela, ce ne sont que des mots. Les maladies ne sont, en réalité, que des sortes d'empoisonnements évolutifs rapides ou lents. Les empoisonnements artificiels par agents toxiques sont dans le même cas. Chaque empoisonnement est caractérisé par un ensemble de dérangements, chaque empoisonnement a ses caractères, ses symptômes, son évolution, ses lésions anatomiques, son entité en un mot. Or, le poison n'a pas créé d'organes nouveaux, de fonctions pathologiques nouvelles ; il n'a fait que déranger les fonctions³."

Bernard considérait les maladies infectieuses comme un type particulier d'intoxication. Pour lui, les virus étaient des poisons agissant

1. *Ibid.*, p. 321-322. Pour d'autres citations et pour des considérations sur l'importance de ces analogies, voir GLEY, "L'oeuvre pathologique de Claude Bernard ..." (1915).

2. Voir BERNARD, *La science expérimentale* (1878), p. 72-73.

3. BERNARD, *Principes de médecine expérimentale* (1947), p. 139.

dans l'organisme par un processus de fermentation¹. Les découvertes de Pasteur lui paraissaient assez douteuses et, de toute manière, sans influence sur sa propre doctrine. Peu importe que les germes pathogènes soient vivants ou morts, car - selon Bernard - ils déclenchent les phénomènes pathologiques par un processus chimique dépendant non pas de leur vie mais de leur structure ou de leurs produits.

Bernard prévoyait la possibilité d'une intoxication endogène. "Il est facile - écrit-il - de produire la mort par intoxication en faisant pénétrer un poison dans le sang, mais j'ai montré que l'on peut tuer également un animal, en faisant naître un poison dans son sang par l'influence du système nerveux²". Ailleurs, il décrit l'intoxication d'un animal par son propre sérum³, mentionne les "sécrétions vicieuses" qui peuvent "empoisonner le sang"⁴ et parle des "produits septiques ... qui se développent au sein d'une organisation vivante". Dans ce dernier cas, Bernard reconnaît l'existence d'une "action organique d'un genre tout particulier", non explicable par les faits connus alors. Il ne renonce pas à l'espoir de rattacher un jour toutes ces manifestations morbides aux lois de la physiologie⁵. C'est pour résoudre cette énigme que Bernard cherche, par exemple, si l'on peut faire avec la rate putréfiée "quelque chose d'analogue au curare"⁶.

Certes, l'idée de ramener la plupart des maladies à une sorte d'empoisonnement n'est pas neuve⁷. Elle fait partie du patrimoine primitif de l'humanité. Les papyrus médicaux d'Egypte la prennent en consi-

1. Voir par exemple BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 51 et 95-97 ; BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 37-40. Selon Bernard, un chien enragé ressemblerait à une vipère, parce que, chez tous deux, un principe toxique se trouverait dans la salive et non dans le sang.

2. BERNARD, Rapport ... (1867), p. 90-91.

3. BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 99.

4. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 100.

5. Ibid., p. 37.

6. BERNARD, Cahier de notes 1850-1860 (1965), p. 45.

7. Un bon aperçu historique chez DIEPGEN, "Das Krankheitsgift..." (1940).

dération. Pour certains auteurs du XVIII^e siècle, notamment Richard Mead, les fièvres pestilentiennes sont de simples empoisonnements. Les travaux de Pasteur et de Koch bouleversent les explications anciennes des maladies contagieuses. Cependant, comme le remarque Canguilhem¹, la découverte des toxines bactériennes détruit la belle simplicité des théories pastoriennes. Dans un certain sens, c'est la réhabilitation des idées de Bernard. Mais soyons prudents. Comme dans le cas de la fermentation, la théorie actuelle est plus une réconciliation et un dépassement des anciennes controverses que la victoire d'une école.

Toute la pathologie peut s'envisager sous un angle moléculaire, ce qui donnerait raison à Bernard. La tuberculose a pour cause le bacille de Koch, mais en dernière analyse l'agent pathogène est la réaction entre les produits de ce bacille et les récepteurs cellulaires. L'infarctus du myocarde est provoqué par la formation d'un caillot de fibrinogène à l'intérieur d'une artère coronaire ; dans le déclenchement de ce processus pathologique interviennent de nombreux facteurs endogènes et exogènes ; il n'en reste pas moins vrai que le phénomène fondamental est une chaîne de réactions biochimiques dont le déroulement est comparable aux suites d'une intoxication².

Malgré tout cela, la plupart des pathologistes modernes ne peuvent admettre que le processus d'intoxication soit considéré comme modèle exclusif de pathogénie. Dans la naissance d'une maladie, il faut prendre en considération non seulement la lésion chimique locale mais également le dérèglement des moyens d'intégration de l'organisme³. Bernard l'aurait

1. CANGUILHEM, Le normal et le pathologique (1966), p. 12.

2. Voir DJIAN et coll., La médecine moléculaire (1970), p. 117 et autres.

3. Pour l'histoire du concept de maladie, voir les livres et les articles de RIESE (1953), BERGHOFF (1947), GRMEK (1958 et 1970), BUGARD (1964). Nous n'entrerons pas ici dans une discussion détaillée sur ce sujet. En particulier, nous n'aborderons pas le problème de la maladie mentale et nous laisserons pour une autre occasion la discussion sur la validité du principe d'identité du normal et du pathologique. A ce propos, il faut consulter l'ouvrage de CANGUILHEM (1966).

très bien compris.

Nous ne pouvons donner ici qu'un aperçu très rapide de la doctrine pathologique de Claude Bernard, car une analyse poussée suppose la connaissance des recherches de ce physiologiste sur le système nerveux et sur les régulations humorales. Définir d'une façon concrète une maladie, c'est - pour Bernard - en donner l'explication fonctionnelle, pathogénique. La pathologie cellulaire de Virchow, qui n'est, selon Bernard, que l'anatomie pathologique réduite à l'échelle microscopique, ne rend pas compte de tous les aspects d'un processus morbide. Bernard ne croit guère que la lésion des tissus in situ puisse être le seul facteur qui détermine la maladie. Virchow ne lui semble pas avoir suffisamment pris en considération le rôle régulateur des nerfs¹.

Selon Bernard, trois grandes classes de phénomènes dominent dans l'organisme d'un animal métazoaire supérieur : les phénomènes nerveux, les phénomènes catalytiques et les phénomènes histologiques. Par conséquent, il existe aussi trois classes de maladies : altérations morbides sous l'influence immédiate du système nerveux, maladies produites par la fermentation du milieu liquide et maladies résultant d'une déviation de la vie des cellules². Virchow a porté toute son attention sur le troisième groupe de maladies. Bon nombre d'intoxications appartiennent également à ce groupe. Mais Bernard, impressionné par ses découvertes de la glycosurie nerveuse et du changement de la température après résection du grand sympathique, accorde au système nerveux la suprématie dans tout essai d'explication pathologique doctrinale. Dans le fond, son attitude ressemble à celle qui sera adoptée par la pathologie dite "de relation" (Speranski, Ricker et quelques autres pathologistes du XX^e siècle).

Les substances toxiques et médicamenteuses peuvent, selon Bernard, modifier les conditions de l'organisme par chacun des trois mécanismes pathogéniques. Nous avons déjà longuement insisté sur l'importance de

1. Ms. 10d, p. 26-29. Voir GRMEK, "Opinion de Claude Bernard sur Virchow et la pathologie cellulaire" (1965).

2. Voir, par exemple, BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 46.

l'action locale des poisons et des remèdes, c'est-à-dire sur la troisième classe des phénomènes morbides. Les intoxications par les virus contagieux représentent pour Bernard le paradigme des maladies de la seconde classe. Des poisons inertes peuvent également agir par une modification du milieu humoral ; l'atteinte des tissus est alors un phénomène secondaire. "Je n'admettrai donc pas - écrit Bernard - que les cellules ou les fibres des tissus soient toujours primitivement atteintes ; une altération morbide physico-chimique du milieu organique pouvant à elle seule amener le phénomène morbide à la manière d'un symptôme toxique qui survient sans lésion primitive des tissus, et par la seule altération du milieu¹."

L'oxyde de carbone modifie, par un contact direct, les propriétés des globules sanguins, les virus déterminent la fermentation du milieu intérieur, mais - déclare Bernard - certains poisons violents, tels que la strychnine, la nicotine, la morphine et l'acide prussique, n'entrent, dans l'intérieur de l'organisme, en aucune combinaison chimique, ne fermentent pas et ne détruisent pas des cellules ; "ils ne font que traverser l'organisme dont ils sont bientôt éliminés, sans laisser de trace matériellement appréciable de leur passage, et cependant ils y produisent des désordres très énergiques²". Pour expliquer leurs effets, Bernard suppose une "lésion dynamique" du système nerveux. Ce mécanisme d'action appartient à la première classe des phénomènes morbides.

Une certaine contradiction persiste dans les explications de Bernard. Elle est particulièrement sensible dès que se pose la question de la lésion organique primitive. Certes, Bernard ne tient pas au principe de la pathologie cellulaire qui exige dans tous les cas une lésion anatomique des structures fines de la cellule. Pour Bernard, la lésion primitive peut être chimique. Dans le langage actuel, cette lésion se

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 198.

2. Voir BERNARD, Leçons sur les effets ... (1857), p. 100.

situé au niveau moléculaire. Est-elle obligatoire comme phénomène primordial de chaque maladie ? Sur ce point, Bernard ne sait pas se décider. A une occasion, il se dit "loin de vouloir soutenir que la perte des propriétés physiologiques d'un tissu pourrait ne se rattacher à aucune lésion matérielle", tout en se sentant obligé d'indiquer que, dans un grand nombre de cas et notamment dans celui de l'empoisonnement curarique, "cette lésion est encore à déterminer"¹. D'autres fois, Bernard soutient la possibilité d'un dérèglement organique n'ayant pour départ aucune modification chimique, ni a fortiori anatomique. En évoquant une telle possibilité, Bernard ne fait pas appel aux facteurs psychiques (encore que certaines considérations sur l'intervention de l'idée directrice peuvent nous laisser perplexes), mais songe surtout aux phénomènes d'ordre physique, par exemple les courants électriques et les "vibrations".

Avant de terminer, il nous faut encore dissiper certains malentendus très fréquents dans la présentation des idées de Bernard. Une confusion règne dans la désignation de ce que Bernard considère comme "cause de la maladie", "processus morbide" et "maladie" au sens strict. Sans doute, la confusion provient d'un usage souvent impropre et, hélas, très inconséquent de ces termes dans les textes bernardiens. Quand il affirme, dans l'Introduction, que la "cause" d'une maladie est toujours unique, quoique les moyens pour faire apparaître un phénomène puissent être multiples, Bernard confond l'étiologie et la pathogénie, ou plutôt en donne une définition qui n'est pas celle des cliniciens². Dans un empoisonnement par une substance qui agit localement sur le tissu musculaire, la "cause" de la maladie est, selon Bernard, "la coagulation de la substance musculaire", tandis que le poison n'est que l'un des divers "moyens" possibles. Dans cet exemple, la "maladie" au sens ber-

1. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 157-158.

2. Pour une critique de la terminologie bernardienne du point de vue d'un clinicien moderne, voir GAILLARD, "Causalité et cancer" (1970), p. 6287-6289.

nardien du terme n'est pas le processus local mais l'ensemble des "manifestations morbides". La maladie est toujours un phénomène concernant l'organisme entier considéré comme un tout, à savoir une unité harmonieuse neuro-humoro-tissulaire. L'intoxication en tant qu'événement local n'est pas la maladie mais la cause de la maladie. Précisons que cette terminologie n'a pas été inventée par Bernard. Nous la trouvons, par exemple, chez Morgagni. Bernard la tient de Bichat.

Bernard nie la pluricausalité des maladies ("Ce serait nier la science en médecine que d'admettre plusieurs causes à une même maladie"). Pour lui, c'est une question de principe, une nécessité philosophique. Les auteurs qui ont récemment critiqué la position de Bernard à ce propos se sont mépris sur la signification des termes bernardiens. La notion d'affection pluricausale, si chère à certains médecins modernes, existe bien chez Bernard. Il l'a subrepticement sauvée par le biais des "conditions d'existence des phénomènes". Pour bien comprendre sa pensée, il faut tenir compte de la distinction, aussi astucieuse qu'artificielle, entre "déterminisme simple" et "déterminisme complexe". Nous ne pouvons pas nous étendre ici sur ce sujet. Si nous l'abordons, c'est parce que Bernard utilise précisément ses recherches sur l'oxyde de carbone et sur le curare pour illustrer "comment une dislocation de l'organisme ou un dérangement des plus complexes en apparence peut être ramené à un déterminisme simple initial qui provoque ensuite des déterminismes plus complexes". Ces études toxicologiques lui permettent de montrer "comment un déterminisme unique des plus simples, tel que la lésion d'une extrémité nerveuse motrice, retentit successivement sur tous les autres éléments vitaux pour amener des "déterminismes secondaires..." Le but principal des recherches toxicologiques de Bernard, c'est d'établir expérimentalement l'existence de ces déterminismes intraorganiques" qui constituent "la véritable base de la pathologie et de la thérapeutique scientifique"¹.

1. BERNARD, Introduction (1865), p. 152-153.

Bien entendu, il faut remonter la chaîne causale jusqu'à la première cause conditionnelle des phénomènes, en sachant toutefois que ce n'est point la cause première. Une leçon de Bernard précise le caractère et fixe les limites de ce qu'on appelle "l'explication" des phénomènes toxiques ou morbides :

"L'enchaînement des phénomènes naturels, leur mode de succession et les lois d'après lesquelles ils se produisent, doivent particulièrement fixer notre attention. Quant à la nature intime des choses, elle est au-delà des bornes de notre savoir ; mais cependant nous devons arriver à la cause conditionnelle des phénomènes. Il ne suffira pas, par exemple, de dire que certains poisons agissent sur les nerfs, d'autres sur le sang ou sur les muscles. Il faut étudier leur mode d'action sur nos tissus et dévoiler ensuite le mécanisme par lequel ils détruisent la vie. Mais, lorsque nous sommes parvenus à ce résultat pour chaque cas particulier, il nous est impossible d'aller plus loin. La science est hors d'état d'expliquer pourquoi le corps toxique possède des propriétés qui lui permettent de détruire l'organisme en attaquant certains tissus. J'ai fait connaître les effets que produit l'oxyde de carbone sur les globules rouges ; vous savez qu'une combinaison chimique a lieu entre ce corps étranger et la substance même de ces petits éléments histologiques sanguins. Cette combinaison s'oppose à l'absorption de l'oxygène et détermine la mort par un genre particulier d'asphyxie. Le travail mécanique de la respiration continue, mais il cesse d'avoir pour conséquence l'artérialisation du sang dans les poumons. Nous trouvons ici une explication satisfaisante de l'influence délétère dont jouit cette substance ; mais si vous demandiez pourquoi cette combinaison s'effectue, il nous serait évidemment impossible de vous répondre. L'affinité de l'oxyde de carbone pour les globules sanguins est évidemment supérieure à celle de l'oxygène, mais c'est à la raison première de cette différence que se trouvent les bornes de nos connaissances

scientifiques¹. Le physiologiste devra donc poursuivre les effets de la maladie jusqu'à ce qu'il soit arrivé en face de cette cause initiale et mettre alors terme à ses recherches²..."

Cette dernière phrase nous rappelle qu'il est également temps de mettre terme à notre exposé historique. Toutefois, si l'analyse historique, épistémologique et psychologique possède, à son tour, des limites, nous ne les avons certainement pas encore atteintes.

1. Cette affirmation est très instructive. Le double emploi du mot "évidemment" dévoile déjà au lecteur averti qu'un sentiment vient de se substituer à l'argumentation logique. Tout en nous plaçant au point de vue "positiviste" de Bernard et en acceptant son refus de rechercher les "causes premières", nous devons nous étonner que, dans ce cas concret, il ait posé si naïvement des limites au travail du chercheur. Bernard prenait son explication de l'intoxication oxycarbonée pour une vérité "ultime". Il s'est trompé. Cela ne met pas en cause le principe gnoséologique qu'il invoque mais seulement son application pratique. Entre la connaissance actuelle d'un phénomène et sa "cause première" il peut y avoir toujours des niveaux explicatifs non prévisibles.

2. BERNARD, Leçons de pathologie expérimentale (1872), p. 121-122.

B I B L I O G R A P H I E

CHAPITRE PREMIER : LES CONDITIONS ET LA STRUCTURE DES DÉCOUVERTES DE CLAUDE BERNARD

- BACHELARD (Gaston). - La formation de l'esprit scientifique. Contribution à une psychanalyse de la connaissance objective. Paris, Vrin, 1938, in-8°, 256 p.
- BARIETY (Mayrice). - "Les cent ans d'un grand livre : Claude Bernard, homme malheureux et savant de génie". Les Annales Conferencia, Nouv. série, t. 73, n° 185, 1966, p. 5-18.
- BATAILLON (Eugène). - Une enquête de trente-cinq ans sur la génération, 1900-1934. Paris, S.E.D.E.S., 1955, in-16°, 135 p.
- BEAUNIS (Henri-Etienne). - Claude Bernard. Leçon d'ouverture du cours de physiologie, par H. Beaunis, professeur à la Faculté de médecine de Nancy. Paris, Berger-Levrault, 1878, in-8°, 20 p.
- BERGSON (Henri). - "Discours de M. Bergson : Ce que la philosophie doit avant tout à Claude Bernard ..." Dans : Centenaire de Claude Bernard. Discours, Paris, Le Matin, 1914, 40 p.
- BERNARD (Claude). - Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine. Paris, Baillière, 1855-1856, 2 vol. in-8° de VIII + 512 p. et de VIII + 510 p.
- BERNARD (Claude). - Fr. Magendie. Leçon d'ouverture du cours de médecine du Collège de France (29 février 1856). Paris, Baillière, 1856, in-8°, 36 p.
- BERNARD (Claude). - Leçon d'ouverture du Cours de M. Claude Bernard au Collège de France. De la méthode expérimentale, de l'expérimentation et de ses perfectionnements, de la critique expérimentale. Paris, Impr. de F. Malteste, 1858, in-8°, 24 p.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris, Baillière, 1858, in-8°, 2 vol., XVI + 524 et 476 p.

- BERNARD (Claude). - "Du progrès dans les sciences physiologiques".
Revue des Deux Mondes, t. 58, 1865, n° du 1^{er} août, p. 640-663.
 Publié de nouveau dans La science expérimentale, 1878, p.38-98.
- BERNARD (Claude). - Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, J.-B. Baillière et fils, 1865, in-8°, 400 p.
- BERNARD (Claude). - Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France. Paris, Imprimerie Impériale, 1867, in-4°, 237 p.
- BERNARD (Claude). - "L'observation et l'expérimentation en physiologie. Réponse à M. Coste". C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 66, 1868, p. 1284-1286.
- BERNARD (Claude). - "La méthode et les principes de la physiologie".
Revue scientifique, 2^e série, vol. I, 1871, p. 385-391. Résumé par Lemaître du cours de Claude Bernard fait au Muséum en 1870.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Tome premier. Paris, Baillière, 1878, in-8°, XXXI + 404 p. Cours de Physiologie générale du Muséum d'Histoire naturelle. Edition préparée par A. Dastre et revue par C. Bernard. Deuxième édition en 1885. Nouvelle édition anastatique avec une préface de G. CANGUILHEM : Paris, J. Vrin, 1966, in-8°, 14 + XXXI + 404 p.
- BERNARD (Claude). - La science expérimentale. Paris, Baillière, 1878, in-18°, 440 p.
- BERNARD (Claude). - L'Oeuvre de Claude Bernard. Introduction par Mathias DUVAL. Notices par E. RENAN, Paul BERT et Armand MOREAU. Table alphabétique et analytique des oeuvres complètes de Claude Bernard par Roger DE LA COUDRAIE. Bibliographie des travaux scientifiques, mémoires, lectures et communications aux académies et sociétés savantes par G. MALLOIZEL. Paris, J.-B. Baillière, 1881, in-8°, 384 p.
- BERNARD (Claude). - An introduction to the study of experimental medicine. Translated by Henry Copley GREENE. With an Introduction by Lawrence J. HENDERSON. New York, Macmillan and Co, 1927, in-8°, XIX + 226 p. [3^e éd. : New York, Dover Publications, 1957, in-8°, XIX + 226 p., avec une nouvelle préface par J. Bernard COHEN.]
- BERNARD (Claude). - Pensées. Notes détachées. Préface par A. d'Arsonval. Introduction et notes par Léon DELHOUME. Paris, J.-B. Baillière et fils [Limoges, Guillemot et de Lamothe], 1937, in-8°, 415 p.

- BERNARD (Claude). - Philosophie. Manuscrit inédit. Texte publié et présenté par Jacques CHEVALIER. Paris, Hatier-Boivin, 1937, in-8°, 63 p.
- BERNARD (Claude). - Lettres beaujolaises. publiées et annotées par Justin GODART. Préface du professeur H. Vincent. Villefranche-en-Beaujolais, Éditions du Cuvier, 1950, in-8°, XXX + 257 p.
- BERNARD (Claude). - Principes de médecine expérimentale. Avant-propos par le professeur Léon BINET. Introduction et notes par le docteur Léon DELHOUME. Paris, Presses Universitaires de France, 1947, in-8°, XLVIII + 308 p. [Réédité par J.J. CHAUMONT, Genève, 1963.]
- BERNARD (Claude). - Pages choisies. Introduction et notes par Ernest KAHANE. Paris, Éditions Sociales, 1961, in-8°, 200 p.
- BERNARD (Claude). - Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Avec une introduction, des subdivisions et des notes de Paul FOULQUIE. Nouvelle édition revue et corrigée. Paris, Éditions de l'Ecole, 1962, in-8°, 80 p.
- BERNARD (Claude). - Cahier de notes 1850-1860. Présenté et commenté par M.D. GRMEK. Préface de R. COURRIER. Paris, Gallimard, 1965, in-8°, 315 p.
- BERNARD (Claude). - Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Chronologie et préface de François DAGOGNET. Paris, Garnier-Flammarion, 1966, in-16°, 318 p.
- BERNARD (Claude). Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Première partie. Avec une présentation ... par J.-M. FATAUD. Paris, Bordas, 1966, in-16°, 192 p.
- BERNIER (J.-J.). - "Actualité de Claude Bernard ou Claude Bernard, cent ans après". Concours médical, vol. 86, 1964, p. 5393-5397.
- BERT (Paul). - "Claude Bernard". La République française du 12 février 1878. [Publié également dans Nature (Paris), t. 6, 1878, p. 212-214, et dans BERNARD, La Science expérimentale, Paris, Baillière, 1878, p. 15-35.]
- BERT (Paul). - "Les travaux de Claude Bernard". La Revue scient. de France et de l'étranger, 2^e sér., t. 16, 1879, p. 741-755. [Aussi dans Bull. Ass. Scient. de France, 1879, p. 325 et dans L'Oeuvre de Claude Bernard, Paris, 1881, p. 39-87.]
- BEVERIDGE (William I.B.). - The art of scientific investigation. London, W. Heinemann, 1950, in-8°, XII + 172 p.

- BLACK (Max). - Problems of analysis. Philosophical essays. Ithaca, Cornell University Press, 1954, in-8°, XI + 304 p.
- BLAKE (Ralph M.), DUCASSE (Curt J.) et MADDEN (Edward H.). - Theories of scientific method : the Renaissance through the Nineteenth Century. Seattle, Univ. of Washington Press, 1960, in-8°, 346 p.
- BLALOCK (Alfred). - "The nature of discovery". Annals of Surgery, t.144, 1956, p. 289-303.
- BORING (Edwin G.). - History, psychology and science. Selected papers. New York, John Wiley and Sons, 1963, in-8°, 372 p.
- BOUILLAUD (Jean-Baptiste). - Essai sur la philosophie médicale et sur les généralités de la clinique médicale. Paris, J. Rouvier et E. Le Bouvier, 1836, in-8°, XII + 426 p.
- BOURGUIGNON (André). - "Claude Bernard et le problème de la connaissance". La Semaine des Hôpitaux (Paris), vol. 31, 1955, p. 3090-3097.
- BUCHEZ (Philippe-Joseph-Benjamin). - Introduction à l'étude des sciences médicales. Paris, Eveillard et Cie, 1838, in-8°, XIII+254 p.
- CANGUILHEM (Georges). - "La constitution de la physiologie comme science". Dans : Charles KAYSER, Physiologie. Paris, Flammarion, 1962, vol. I, p. 11-48.
- CANGUILHEM (Georges). - "L'Histoire des Sciences dans l'oeuvre épistémologique de Gaston Bachelard". Annales de l'Univ. de Paris, 1963, n° 1, p. 24-39.
- CANGUILHEM (Georges). - La connaissance de la vie. Deuxième édition revue et augmentée. Paris, J. Vrin, 1965, in-8°, 200 p.
- CANGUILHEM (Georges). - L'idée de médecine expérimentale selon Claude Bernard. Paris, Palais de la Découverte, 1965, in-16, 23 p. (Conférences du Palais de la Découverte).
- CANGUILHEM (Georges). - "Théorie et technique de l'expérimentation chez Claude Bernard". Dans: Philosophie et méthodologie scientifique de Claude Bernard, Paris, Masson, 1967, p. 23-32.
- CANGUILHEM (Georges). - "Un physiologiste philosophe : Claude Bernard". Dialogue, 5, 1967, n° 4, p. 555-572.
- CANGUILHEM (Georges). - "Claude Bernard et Xavier Bichat". Dans : Actes du XI^e Congrès Intern. Hist. Sci., Varsovie-Cracovie 1965, t. 5, 1968, p. 287-292.

- CANGUILHEM (Georges). - Études d'histoire et de philosophie des sciences. Paris, Librairie Vrin, 1968, in-8°, 392 p.
- CANNON (Walter B.). - The way of an investigator. New York, W.W. Norton, 1945, in-8°, 229 p.
- CARMICHAEL (Robert Daniel). - The logic of discovery. Chicago, Open Court Publ. Co, 1930, in-8°, IX + 280 p.
- CARO (Elme-Marie). - "La métaphysique et les sciences positives. A propos de quelques ouvrages nouveaux. I. L'École expérimentale". Revue des Deux Mondes, vol. 66, 1866, p. 421-452. [Texte repris dans l'ouvrage du même auteur : Le matérialisme et la science, Paris, Hachette, 1867.]
- Centenaire de Claude Bernard, Discours. [Paris, Le Matin, 1914], in-8°, 40 p. Discours de MM. M. CROIZET, R. VIVIANI, A. DASTRE, HENNEGUY, H. BERGSON et A. D'ARSONVAL.
- CHARLTON (D.G.). - Positivist thought in France during the Second Empire 1852-1870. Oxford, Clarendon Press, 1959, in-8°, IX + 251 p.
- CHEVREUL (Michel-Eugène). - Lettres adressées à M. Villemain sur la Méthode en général et sur la définition du mot Fait, relativement aux sciences, aux lettres, aux beaux-arts, etc. Paris, Garnier, 1856, in-8°.
- CHEVREUL (Michel-Eugène). - De la méthode a posteriori expérimentale et de la généralité de ses applications. Paris, Dunod, 1870, in-16°, 405 p.
- COSTE (Jean-Jacques-Victor). - De l'observation et de l'expérience en physiologie du laboratoire. Paris, Masson, [1869], in-8°, 27 p.
- CURTIUS (Friedrich). - Von medizinischem Denken und Meinen. Stuttgart, Enke, 1968, in-8°, VIII + 191 p.
- CYON (Élie de). - "Bernard, Claude". Dans HIRSCH-GURLT-WERNICH, Biographisches Lexikon der hervorragenden Aerzte aller Zeiten und Völker, Wien-Leipzig, Urban & Schwarzenberg, 1^{re} éd. 1882, t. I, p. 417-418 [2^e éd., 1929, t. I, p. 486-488].
- DAGOGNET (François). - Gaston Bachelard ; sa vie, son oeuvre ; avec un exposé de sa philosophie. Paris, Presses Univ. de France, 1965, in-16°, 116 p.
- DAGOGNET (François). - Méthodes et doctrine dans l'oeuvre de Pasteur. Paris, Presses Univ. de France, 1967, in-8°, 263 p.

- DELACRE (Maurice). - "Wurtz et Claude Bernard. L'hypothèse et l'expérience dans les sciences". Mercur de France, 1922, n° 154, p. 39-58.
- DIDEROT (Denis). Oeuvres philosophiques. Éd. par P. VERNIÈRE. Paris, Garnier, 1956, in-12°, XXVIII + 647 p.
- DINGLER (Hugo). - Das Experiment. Sein Wesen und seine Geschichte. München, E. Reinhardt, 1928, in-8°, 272 p.
- DI GIANDOMENICO (Mauro). - Filosofia e medicina sperimentale in Claude Bernard. Bari, Adriatica editrice, 1968, in-8°, 300 p.
- DU BOIS-REYMOND (Estelle). - Zwei grosse Naturforscher des 19. Jahrhunderts. Ein Briefwechsel zwischen Emil du Bois-Reymond und Karl Ludwig. Herausgegeben von Estelle DU BOIS-REYMOND. Vorwort, Anmerkungen und Register von Paul DIEPGEN. Leipzig, J.A. Barth, 1927, in-8°, 240 p.
- ENRIQUES (Federigo). - Les problèmes de la science et de la logique. Traduit de l'italien par J. Dubois. Paris, Alcan, 1909, in-8°, 256 p. [Édition originale : Problemi della scienza, Bologne, 1906.]
- FAIVRE (Ernest). - "Claude Bernard et ses travaux". Le Correspondant, t. 74, 1868, p. 102-122.
- FAURE (Jean-Louis). - Claude Bernard. Paris, Édition Grès, 1925, in-12°, VI+212 p.
- F [LINT], A [ustin]. - "Claude Bernard and his physiological works". American Journal of Medical Sciences (Philadelphia). N.S., vol. 76, 1878, p. 161-174.
- FOSTER (Michael). - "Claude Bernard. A lecture delivered to the Senior Class of Physiology at the Physiological Laboratory, Cambridge". British Medical Journal, 1878, I, p. 519 et 559-560.
- FOSTER (Michael). - Claude-Bernard. London, Publ. T. Fisher Unwin, 1899, in-8°, XII + 245 p. (Coll. "Masters of Medicine").
- FOULQUIÉ (Paul). - Claude Bernard. Paris, Éditions de l'Ecole [Bordeaux, Impr. de Delmas], 1954, in-16, 175 p.
- FOURNIÉ (Édouard). - Claude Bernard et la méthode expérimentale. Paris, Chaix, 1882, in-8°, 60 p. [Extr. de la Revue médicale française et étrangère, 1882].
- FOWLER (W.S.). - The development of scientific method. Oxford et London, Pergamon Press, 1962, in-8°, 116 p.

- FREUD (Sigmund). - Cinq psychanalyses. Traduction de Marie Bonaparte et R.M. Loewenstein. Paris, Presses Univ. de France, 1967, in-8°, 422 p.
- FULTON (John Farquhar). - "Claude Bernard and the future of medicine". Canadian Medical Association Journal, vol. 27, 1932, p. 427-435.
- GARCIA-SABELL (Domingo). - "Anatomia del acto experimental. (En torno a las ideas de Claudio Bernard)". Asclepio (Archivio Ibero americano de Historia de la Medicina), vol. 18-19, 1966/1967 1968, p. 157-163.
- GHISELIN (Brewster) [réd.] - The creative process. A Symposium. New York, New American Library, 1955, in-8°, 251 p.
- GLEY (Eugène). - "Comment s'est formée et comment a évolué la notion de la sécrétion interne". Revue gén. des sciences, t. 26, 1915, p. 368-374.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Histoire des recherches sur les relations entre le génie et la maladie". Rev. Hist. Sci., t. 15, 1962, p. 50-68.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Quelques notes intimes de Claude Bernard". Arch. Intern. Hist. Sci., t. 16, 1963, n° 65, p. 339-352.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Réflexions inédites de Claude Bernard sur la médecine pratique". Médecine de France, 1964, n° 150, p. 6-11.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Examen critique de la genèse d'une grande découverte : la piqûre diabétique de Claude Bernard". Clio Medica, vol. I, 1966, p. 341-350.
- GRMEK (Mirko Dražen). - Catalogue des manuscrits de Claude Bernard. Avec la bibliographie de ses travaux imprimés et des études sur son oeuvre. Avant-propos par M. Bataillon et E. Wolff. Introduction par L. Delhoume et P. Huard. - Paris, Collège de France, Masson et Cie, 1967, in-8°, 420 p.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Évolution des conceptions de Claude Bernard sur le milieu intérieur". Dans : Philosophie et méthodologie scientifiques de Claude Bernard, Paris, Masson et Cie, 1967, p. 117-150.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "La glycogénèse et le diabète dans l'oeuvre de Claude Bernard (jusqu'à la découverte du glycogène)". Dans l'ouvrage : Commentaires sur dix grands livres de la médecine française, Paris, Au Cercle du livre précieux, 1968, p. 187-234.

- GRMEK (Mirko Dražen). - "First steps in Claude Bernard's discovery of the glycogenic function of the liver". Journal of the History of Biology, t. 1, 1968, p. 141-154.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Bernard, Claude". Dans : Dictionary of Scientific Biography, New York, Scribner's Sons, 1970, vol. II, p. 24-34.
- GUIBERT (Marcel). - Contribution à l'étude de la pensée de Claude Bernard. Essai sur la théorie du fait scientifique chez Claude Bernard. Toulouse, Société ouvrière méridionale d'impression, 1947, in-8°, 96 p. (Thèse de médecine, Toulouse, n° 87).
- GUTHRIE (Douglas J.). - "The way of the investigator". In : Janus in doorway, London, Pitman, 1963, p. 193-205.
- HABERLING (Wilhelm). - Johannes Müller. Das Leben eines rheinischen Naturforschers. Leipzig, Akad. Verlagsgesellschaft, 1924, in-8°.
- HADAMARD (Jacques). - Subsconscient, intuition et logique dans la recherche scientifique. Paris, Palais de la Découverte, 1945, in-16°.
- HAHN (Guillaume). - "Claude Bernard, ses découvertes et ses théories. II. Théories." Revue des questions scientifiques, t. 7, 1880, p. 444-491.
- HALPERN (Bernard). - "Concepts philosophiques de Claude Bernard d'après l'Introduction à l'étude de la Médecine expérimentale". Revue d'Histoire des Sciences, t. XIX, 1966, n° 2, p. 97-114.
- HANSON (Norwood Russell). - Patterns of discovery. An inquiry into the conceptual foundations of science. Cambridge, At the University Press, 1958 in-8°, 241 p.
- HELMHOLTZ (Hermann Ludwig). - Das Denken in der Medizin. Berlin, Hirschwald, 1877, in-8°, 36 p.
- HENDERSON (Lawrence J.). - Le sang, système physico-chimique. Paris, Presses Univ. de France, 1931, in-8°, 297 p.
- HERMANN (Armin). - "Die historische Relativität naturwissenschaftlicher Erkenntnis". Naturwissenschaft und Medizin, t. 6, 1969, n° 30, p. 3-10.
- HERSCHEL (John Frederick William). - A preliminary discourse on the study of natural philosophy. London, Longman & al., 1830, in-16°, VIII + 372 p.

- HOFF (Hebbel E.), GUILLEMIN (Roger) et SAKIZ (Edvart). - "Claude Bernard on experimental medicine - somme unpublished notes". Perspectives in Biology and Medicine, vol. 8, 1964, p. 30-49.
- HOUSSAY (Bernardo A.). - "La notion d'intégration et de stabilité des fonctions de l'organisme depuis Claude Bernard". Dans : Philosophie et méthodologie scientifiques de Claude Bernard, Paris, Masson, 1967, p. 7-22.
- L'Invention. Comptes-rendus de la IX^e Semaine internationale de Synthèse. Paris, Alcan, 1938, in-8°, 213 p.
- JAMES (William). - "Claude Bernard's Rapport", North American Review, 107, 1868, p. 322-328.
- JANET (Paul). - "La méthode expérimentale et la physiologie. A propos des travaux récents de M. Claude Bernard". Revue des Deux Mondes, vol. 62, 1866, p. 908-936.
- JEVONS (William Stanley). - The principles of science. A treatise on logic and scientific method. London, Macmillan, 1892, in-16°, XLIV + 786 p.
- JEWKES (John), SAWERS (David) et STILLERMAN (Richard). - The sources of invention. 2^e édition. Edinburgh, Macmillan, 1969, in-8°, 372p.
- JOUSSET DE BELLESME (Georges-Louis). - "Notes et souvenirs sur Claude Bernard". Revue internationale des sciences biologiques, t. 10, 1882, n° 5, p. 433-461.
- KARLIK (Lev Naoumovitch). - Klod Bernar. Moscou, Izdatelstvo "Naouka", 1964, in-8°, 269 p. (en russe).
- KEDROV (Boniface M.). - "Sur la psychologie de la création scientifique". Organon, 1969, n° 6, p. 49-68.
- KLEIN (Marc). - "Claude Bernard face au milieu scientifique de son époque". Dans: Philosophie et méthodologie scientifique de Claude Bernard, Paris, Masson, 1967, p. 85-108.
- KNEUCKER (A.W.). - Richtlinien einer Philosophie der Medizin. Wien, Maudrich, 1949, in-8°, 197 p.
- KOCKELMANS (Joseph J.). - Philosophy of science. The historical background. New York, The Free Press, 1968, in-8°, 496 p.
- KORNER (Stephan). - Experience and theory. An essay in the philosophy of science. London, Routledge and Kegan, 1966, in-8°, XIV+250 p.

- KOESTLER (Arthur). - The act of creation. A study of the conscious and unconscious in science and art. New York, Laurel, 1967, in-16°, 751 p.
- KOPACZEWSKI (Wladislaw). - Claude Bernard et la physiologie. Paris, Gauthier-Villars, 1947, in-8°, p. 94.
- KUHN (Thomas S.). - "Historical structure of scientific discovery". Science, t. 136, 1962, p. 760-764.
- KUHN (Thomas S.). - The structure of scientific revolutions. Chicago, Univ. of Chicago Press, 1963, in-8°, XVI+172 p.
- LAKATOS (Imre) et MUSGRAVE (Alan) [réd.] . - Criticism and the growth of knowledge. Cambridge, At the University Press, 1970, in-8°, 282 p.
- LALANDE (André). - Les théories de l'induction et de l'expérimentation. Paris, Boivin et Cie, 1929, in-8°, VI + 287 p.
- LAMBERT (Christophe D.). - Principes généraux sur la méthode d'étudier et d'observer en médecine. Thèse. Paris, 1827, in-4°, 51 p.
- LAMY (Pierre). - L'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Claude Bernard, le naturalisme et le positivisme. Paris, F. Alcan, 1928, in-8°, 79 p.
- LAUDAN (Laurens). - "Theories of scientific method from Plato to Mach. A bibliographical review". History of Science, vol. 7, 1968, p. 1-63.
- LECLERCQ (René). - La création scientifique. Complément au guide théorique et pratique de la recherche expérimentale. Paris, Gauthier-Villars, 1959, in-8°, 86 p.
- LECLERCQ (René). - Histoire et avenir de la méthode expérimentale. Paris, Masson et Cie, 1960, in-8°, 135 p. (Collection "Évolution des Sciences").
- LEMBECK (F.). - "Successful errors and other odd ways to new discoveries". Medical History, t. 11, 1967, p. 157-164.
- LENOBLE (Robert). - Essai sur la notion d'expérience. Paris, Vrin, 1943, in-4°, 288 p.
- LENOIR (Raymond). - "Claude Bernard et l'esprit expérimental". Revue philosophique de la France et de l'étranger, t. 44, 1919, p. 72-101.

- LERICHE (René). - La chirurgie à l'ordre de la vie. Paris et Aix-les-Bains, Presse française et étrangère, 1944, in-8°, 249 p.
- LIN (Chi-Kai). - L'origine et le développement de la méthode expérimentale. Thèse. Paris, Domat - Montchrestien, 1931, in-8°, 422 p.
- MANI (Nikolaus). - "Claude Bernard und die Medizin des 19. Jahrhunderts". - Gesnerus, 22, 1965, p. 17-29.
- MARCHAL (Jean-Joseph). - "La méthode expérimentale et son application à la science de la médecine". Le Correspondant, 1868, p. 896-929.
- MAURIAC (Pierre). - Claude Bernard. Paris, Editions B. Grasset, Impr. de Chantenay, 1954, in-8°, 232 p.
- MAYER (Jean). - "Claude Bernard". The Journal of Nutrition, vol. 45, 1951, p. 3-19.
- MEDAWAR (Peter Brian). - The art of the soluble. London, Methuen, 1967, in-8°, 160 p.
- MENDELSON (Everett). - "Physical models and physiological concepts : explanation in Nineteenth century biology". Boston Studies in the Philosophy of Science, vol. II : In Honor of Philipp Frank, N.Y., Humanities Press, 1965, p. 127-150.
- MENTRE (F.). - "Le hasard dans les découvertes scientifiques d'après Claude Bernard". Revue de Philosophie, t. 4, 1904, p. 672-678.
- MERTON (Robert). - "The ambivalence of scientists". - Bull. Johns Hopkins Hosp., t. 112, 1963, p. 77-97.
- MEYERSON (Émile). - Du cheminement de la pensée. Paris, Alcan, 1931, 3 vol., in-8°, 1064 p.
- MILLET (Raymond). - Claude Bernard ou l'aventure scientifique. Paris, Editions de la Nouvelle France, 1945, in-12°, 312 p.
- MOLES (Abraham) et CAUDE (Roland). - Créativité et méthodes d'innovation. Paris, Fayard-Mame, 1970.
- MOLES (Abraham). - Méthodologie de la création scientifique. Paris, Palais de la Découverte, 1963, in-16°, 29 p.
- MONOD (Jacques). - Le hasard et la nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne. Paris, Editions du Seuil, 1970, in-8°, 197 p.

- MONOD (Gérard) et M^{me} THYSS-MONOD. - "Claude Bernard, l'homme - sa vie". Revue du mois, vol. 17, 1914, p. 222-242.
- NAVILLE (Ernest). - La logique de l'hypothèse. Paris, Baillière, 1880, in-8°, VIII + 282 p. 2^e éd. : Paris, Alcan, 1895 .
- NICOLLE (Charles). - Biologie de l'invention. Paris, Alcan, 1932, in-12°, 160 p.
- OLMSTED (James M.D.). - "The contemplative works of Claude Bernard". Bulletin of the History of Medicine, vol. 3, 1935, p. 335-354.
- OLMSTED (James M.D.) et OLMSTED (E. Harriss). - Claude Bernard and the experimental method in medicine. New York, Henry Schuman, 1952, in-8°, VII + 277 (Collection "Life of Science Library"). [Nouvelle édition : New York, Collier Books, 1961, in-16°, 255 p.]
- PARRA (Porfirio). - "Ideas erróneas de Claudios Bernard sobre la inducción y la deducción, tanto en si mismas como en su aplicación a las ciencias médicas". Gaceta Médica de México, 4^e série, t. 4, 1909, p. 379-392.
- PASTEUR (Louis). - "Claude Bernard. Idée de l'importance de ses travaux, de son enseignement et de sa méthode". Le Moniteur universel, n° 311 du 7 novembre 1866, p. 1284-1285. [Publié de nouveau dans Vie médicale, vol. 3, 1922, p. 1516-1520 ; dans Oeuvres de Pasteur, Paris, 1922, vol. 2, p. 493, et dans Cl. BERNARD, Morceaux choisis (par J. Rostand), Paris, 1938, p. 270-278.]
- PAULHAN (François). - Psychologie de l'invention. - Paris, Alcan, 1901, in-16°, 184 p. [Deuxième édition, Paris, 1923] .
- PICARD (Jacques). - Essai sur la logique de l'invention dans les sciences. Paris, Alcan, 1928, in-8°, 289 p.
- PILET (Paul-Émile). - "L'expérience en biologie". L'Expérience. XXIV^e Semaine de Synthèse, Paris, Centre de Synthèse, Ed. Albin Michel, 1963, p. 171-197.
- PILET (Paul-Émile). - "Jean Senebier, un des précurseurs de Claude Bernard". Archives internationales d'Histoire des Sciences, vol. 14, 1963, n° 60-61, p. 303-313.
- PILLON (F.). - "La biologie selon Auguste Comte et selon Claude Bernard". La Critique philosophique, t. 13, 1878, p. 72-77.
- POINCARÉ (Henri). - Science et méthode. - Paris, Flammarion, 1903, in-12°, 315 p.

- POPPER (Karl R.). - The logic of scientific discovery. New York, Basic Books, 1959, in-8°, 480 p.
- RAMON (Gaston). - "De la recherche scientifique en biologie et en médecine expérimentale hier et aujourd'hui". Biologie médicale, t. 50, 1961, p. 1-26.
- RAPP (Dietmar). - Die Entwicklung der physiologischen Methodik von 1784 bis 1811. Münster, 1970, in-8°, 233 p. (Thèse).
- RAPPORT (S.) et WRIGHT (M.). - "Examples of experimental physiological investigation by Claude Bernard". Dans : Science : Method and Meaning, New York, Washington Square Press, 1964.
- RAVAISSON (Félix). - La Philosophie en France au XIX^e siècle. - Paris, Impr. Impériale, 1868, in-8°, 266 p. [Deuxième édition : Paris, Hachette, 1885, in-8°, 330 p.]
- RENAN (Ernest). - Discours de M.E. Renan, prononcé le jour de sa réception à l'Académie française (3 avril 1879). - Paris, Calmann-Lévy, 1879, in-8°, 35 p. [Aussi dans Gaz. des Hôp., 1879, p. 326-327 et 333-334 ; et dans L'Oeuvre de Claude Bernard, Paris, 1881, p. 3-37.]
- RIESE (Walther). - "Claude Bernard in the light of modern science. Essence, revision and new foundation of the experimental method". Bulletin of the Institute of the History of Medicine, vol. 14, 1943, p. 281-294.
- RIESE (Walther). - "La structure logique de la contre-épreuve expérimentale (Interprétation d'une page de Claude Bernard)". Acta Biotheoretica, vol. 12, 1958, p. 187-194.
- RIESE (Walther). - "Experimental philosophy (Bacon) and experimental method (Claude Bernard)". Episteme, 1967, n° 2, p. 167-171.
- RIESE (Walther). - "The structure of experimental thought". - In : The Reach of Mind. Essays in Memory of Kurt Goldstein, 1968, p. 245-250.
- ROGER (Henri). - La philosophie de Claude Bernard. Paris, 1939, in-8°, 92 p. [D'après les articles du même auteur parus dans la Presse médicale, t. 43, 1935, p. 1261-1262, 1323-1324, 1421-1422, 1573-1574 et 1661-1662.]
- ROSTAND (Jean). - Hommes de vérité. - Paris, Éditions Stock, 1943, p. 53-123. [Nouvelle édition : Paris, Stock, 1955. Le chapitre sur Claude Bernard est réimprimé dans Instruire sur l'homme, Nice, 1953.]

- ROSTAND (Jean). - Hommes d'autrefois et d'aujourd'hui. - Paris, Gallimard, 1966, in-8°, 234 p. [En particulier le chapitre : "Claude Bernard (1965)", p. 81-95].
- ROSTAND (Jean). - Le courrier d'un biologiste. - Paris, Gallimard, 1970, in-8°, 228 p.
- ROTHSCHUH (Karl E.). - "Idee und Methode in ihrer Bedeutung für geschichtliche Entwicklung der Physiologie". Sudhoffs Archiv für Gesch. der Medizin, t. 46, 1962, p. 97-119.
- ROTHSCHUH (Karl E.). - "Ursprünge und Wandlungen der physiologischen Denkweisen im 19. Jahrhundert". Technikgeschichte, t. 33, 1966, n° 4, p. 329-355.
- ROTHSCHUH (Karl E.). - Physiologie im Werden. - Stuttgart, Gustav Fischer, 1969, in-8°, XII-188 p.
- SARTON (George). - A Guide to the History of Science. - Waltham (Mass.), Chronica Botanica Co, 1952, in-8°, XVII + 316 p.
- SELYE (Hans). - From dream to discovery. On being a scientist. New York, McGraw-Hill Book Company, 1964, in-8°, XIV+421 p.
- SENEBIER (Jean). - Essai sur l'art d'observer et de faire des expériences. Genève, Philibert et Chirel, 1775, in-8°, 2 vol.
- SERTILLANGES (Père Antonin D.). - La philosophie de Claude Bernard. Paris, Aubier, [1944], in-16°, 256 p.
- SOURIAU (Paul). - Théorie de l'invention. Paris, Hachette, 1881, in-8°, VIII-156 p.
- SUCHODOLSKI (Bogdan). - "Les facteurs du développement de l'histoire des sciences". Revue de Synthèse, t. 89, 1968, nos 40-52, p. 27-38.
- SZENT-GYÖRGYI (Albert). - "On scientific creativity". Perspectives in Biology and Medicine, t. 5, 1962, p. 173-178.
- TATON (René). - Causalité et accidents de la découverte scientifique. Paris, Masson et Cie, 1955, in-8°, 171 p. (Coll. "Evolution des Sciences").
- VACHEROT (Étienne). - "La science et la conscience. I. Les physiologistes". Revue des Deux Mondes, vol. 81, 1869, p. 56-85.
- VASSAILS (Gérard). - "Claude Bernard et la prétendue neutralité philosophique de la science". Pensée, Revue du rationalisme moderne. Nouv. série, t. 39, 1951, p. 69-75 et t. 40, 1952, p. 51-58.

- VENDRYES (Pierre). - Les "conditions déterminées" de Claude Bernard. Paris, Vigot frères, 1940, in-8°, 76 p. [Thèse de médecine, Paris, n° 588.]
- VENDRYES (Pierre). - L'acquisition de la science. 2^e éd. - Paris, Albin Michel, 1946, in-16°, 455 p.
- VIRTANEN (Reino). - Claude Bernard and his place in the history of ideas. Lincoln, University of Nebraska Press, 1960, in-8°, 156 p.
- WHEWELL (William). - On the philosophy of discovery, chapters historical and critical. London, J.W. Parker, 1860, in-8°.
- WOLFF (Etienne). - Les chemins de la vie. Paris, Hermann, 1963, in-8°, 240 p.
- WRIGHT (Georg Henrik von). - The logical problem of induction. Thesis. Helsingfors, Finnish Literary Society, 1941, in-4°, 258 p.
- ZIMMERMANN (Johann Georg). - Traité de l'expérience en général, et en particulier dans l'art de guérir. Traduit de l'allemand par Lefebvre de V.D.M. Paris, Vincent, 1774, in-8°, 2 vol.

CHAPITRE II : L'INTOXICATION PAR L'OXYDE DE CARBONE

ET LA FONCTION RESPIRATOIRE DU SANG

- ARISTOTE. - Petits traités d'histoire naturelle. Texte établi et traduit par René MUGNIER. Paris, Les Belles Lettres, 1953, in-8°, 134 f.
- BALL (Benjamin). - "Foreign correspondence. France". Med. Times and Gazette, 1860, p. 20-22.
- BARCROFT (Joseph). - The respiratory function of the blood. Cambridge, At the University Press, 1914, in-8°, 320 p.
- BAUMANN (Eugen) et KOSSEL (Albrecht). - "Zur Erinnerung an Felix Hoppe-Seyler". Zeitschrift für physiologische Chemie, t. 21, 1895-1896, p. I-LXII.
- BELLONI (Luigi). - "La fiamma vitale nella sua evoluzione storica". Atti Mem. Accad. Arte San., sér. II, an. 32, 1966, p. 38-44.

- BENEDICENTI (Alberico). - Malati, medici e farmacisti. Storia dei rimedi traverso i secoli e delle teorie che ne spiegano l'azione sull'organismo. Milano, U. Hoepli, 1947, in-8°, 2 vol. 1454 p.
- BERNARD (Claude). - Influence du sucre mélangé au sang sur l'absorption de l'oxygène". C.R. Soc. Biol. t. 5, 1853 (1854), p. 39-40. Communication présentée à la Société de Biologie dans la séance du 30 avril 1853.
- BERNARD (Claude). - Notice sur les travaux de M. Claude Bernard, professeur à la Faculté des Sciences. Juin 1854, Impr. de L. Martinet, 1854, in-4°, 45 p.
- BERNARD (Claude). - Notes of M. Bernard's lectures on the blood;; with an appendix by W.F. ATLEE. Philadelphia, Lippincott, Grambo and Co, 1854, in-12°, XII + 224 p.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris, Baillière, 1857, in-8°, VII + 488 p. Leçons faites au Collège de France en 1856 ; recueillies et publiées par A. TRIPIER. Réimprimé en 1867 et en 1883, sans changement.
- BERNARD (Claude). - "Sur la quantité d'oxygène que contient le sang veineux des organes glandulaires à l'état de fonction et à l'état de repos, et sur l'emploi de l'oxyde de carbone pour déterminer les proportions d'oxygène du sang". C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 47, 1856, p. 393-400. [Voir aussi J. de Physiol., t. I, 1858, p. 658-665 ; Gaz. méd. de Paris, 3e série, t. 13, 1858, p. 597-599 ; J. de Pharm. t. 34, 1858, p. 309-314 ; Archiv. f. Anat. physiol., 1859, p. 412-418 ; Nashville Month. Rec. Med., t. I, 1858-1859, p. 289-297. Leçons sur les liquides de l'organisme, Paris, 1859, t. 2, p. 427-438]
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris, Baillière, 1859, 2 vol. in-8° de XVI + 524 p et 476 p. Cours de médecine expérimentale du Collège de France. Leçons recueillies et publiées par A. TRIPIER. Réimprimé en 1874, sans changement.
- BERNARD (Claude). - "Ueber den Sauerstoffgehalt des Venenblutes der drüsigen Organe im ruhenden und thätigen Zustande, und über die Anwendung des Kohlenoxydgases zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes des Blutes". Archiv f. Anat. Physiol., 1859, p. 412-418.
- BERNARD (Claude). - "Lectures on experimental pathology and operative physiology delivered at the College de France during the winter session 1859-1860". Med. Times and Gazette, 1860, vol. I, p. 4-6, 29-30, 55-56, 84-86, 109-111, 159-160, 183-184, 209-211, 286-288, 309-310, 361-362, 389-390, 441-442, 515-516, 543-544, 570-572, 591-592 et 615-616 ; vol. II, p. 1-2, 25-26, 73-74, 123-124, 151-152, 175-176, 225-226, 251-252, 295-297, 321-322, 347-348 et 369-370. (Leçons de Claude Bernard recueillies et traduites en anglais par Benjamin BALL).

- BERNARD (Claude). - Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Baillière, 1865, in-8°, 400 p.
- BERNARD (Claude). - "Cours de Physiologie générale à la Faculté des sciences de Paris, année 1865 : Le plasma du sang et les globules rouges". Revue des cours scientifiques, vol. 3, 1865-1866, p. 4-15.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les propriétés des tissus vivants. Paris, Baillière, 1866, in-8°, 492 p. Leçons faites à la Sorbonne en 1864-1865 recueillies, rédigées et publiées par Émile Algl' ve. C'est la réimpression des leçons publiées dans la Revue des cours scientifiques.
- BERNARD (Claude). - Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France. Paris, Imprimerie Impériale, 1867, in-4°, 237 p. [Réimprimé sous le titre : De la physiologie générale, Paris 1872.]
- BERNARD (Claude). - "Cours de médecine expérimentale au Collège de France". Revue des cours scientifiques, vol. 7, 1870. [L'évolution de la médecine scientifique et son état actuel (p. 242-248). Aperçu historique sur le sang et ses propriétés générales (p. 313-320). L'asphyxie par le charbon (p. 332-336 ; 350-352 ; 358-360 ; 379-384 ; 398-400 ; 425-427 ; 462-463 ; 472-478 et 504-512). La première leçon a été reproduite dans les Leçons de pathologie expérimentale, Paris, 1872, p. 560-583. Les autres leçons ont été publiées, avec de nouvelles considérations, dans les Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie, Paris, 1875.]
- BERNARD (Claude). - "Sur l'asphyxie par le charbon". J. Pharm., t. 12, 1870, p. 125-133.
- BERNARD (Claude). - "Action de l'oxyde de carbone sur les globules du sang". J. Pharm., t. 13, 1871, p. 255-266.
- BERNARD (Claude). - Leçons de pathologie expérimentale. Paris, Baillière, 1872, in-8°, XI + 604 p. [Cours de médecine du Collège de France. Ce cours a été professé par Cl. Bernard en 1859-1860. Les leçons ont été recueillies par Benjamin Ball.]
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris, Baillière, 1875, in-8°, VII + 536 p.
- BERNARD (Claude). - "Cours de médecine expérimentale au Collège de France : La médecine et la physiologie. XV. L'oxyde de carbone et la physiologie des globules du sang". Revue scientifique, 2^e série, vol. 8, 1875, p. 1229-1233.

- BERNARD (Claude). - Leçons de physiologie opératoire. Paris, Baillière, 1879, in-8°, XVI + 614 p. Cours de médecine du Collège de France. [Les premières 20 leçons ont été recueillies et publiées par Mathias Duval ; les autres avaient été publiées d'abord en anglais par B. Ball et ont été retraduites en français par Gaston Decaisne.]
- BERNARD (Claude). - Pensées. Notes détachées. Préface de A. d'ARSONVAL. Introduction et notes par Léon DELHOUME. Paris, Librairie J.-B Baillière et fils [Limoges, Impr. Guillemot et de Lamothe,, 1937, in-8°, 415 p.]
- BERNARD (Claude). - Lettres beaujolaises. Publiées et annotées par Justin GODART. Préface du professeur H. Vincent. Villefranche-en-Beaujolais, Éditions du Cuvier, 1950, in-8°, XXX + 257 p.
- BERNARD (Claude). - Cahier de notes 1850-1860. Edition présentée et commentée par M.D. GRMEK. Préface de R. COURRIER. Paris, Gallimard, 1965, in-8°, 315 p.
- BERT (Paul). - Leçons sur la physiologie comparée de la respiration. Paris, Baillière, 1870, in-8°, 588 p.
- BORUTTAU (Heinrich Johannes). - "Versuch einer kritischen Geschichte der Atmungstheorien". Sudhoffs Arch. Gesch. Med., vol. 2, 1909, p. 301-350.
- BOUR (H.) et LEDINGHAM (I.McA.) [Réd.] - Carbon monoxide poisoning. Amsterdam, Elsevier, 1967, in-4°, 203 p.
- BREATHNACH (C.S.). - "George Gabriel Stokes on the function of haemoglobin". Irish Journal of Med. Sciences, t. 6, 1966, p.121-125.
- BREDIG (Georg). - "Meyer, Julius Lothar". Allgemeine Deutsche Biographie. Nachträge, vol. 55, Leipzig 1910, p. 830-833.
- BUESS (Heinrich). - "Aperçu historique des théories de la respiration". Revue Ciba, n° 43, 1945, p. 1478-1498.
- CANGUILHEM (Georges). - Essai sur quelques problèmes concernant le normal et le pathologique. Clermont-Ferrand, Éditions "La Montagne", 1943, in-8°, 158 p. [Dernière édition : Paris, P.U.F., 1967.]
- CANGUILHEM (Georges). - La connaissance de la vie. Deuxième édition revue et augmentée. Paris, Librairie Vrin, 1965, in-8°, 198 p.
- CHENOT (Adrien). - "Note sur l'oxyde de carbone pur, considéré comme poison". C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 38, 1854, p. 735-738 et 830-832.

- CHEVREUL (Michel-Eugène). - "Sang (Chimie)". Dictionnaire des sciences naturelles, t. 47, Paris, 1827, p. 187-200.
- COOPER (Anna Grossmann). - Carbon monoxide. A bibliography with abstracts. Washington, US. Printing Office, 1966, in-4°, 440 p.
- COURNAND (André). - "Air and Blood". Dans A.P. FISHMAN & D.W. RICHARDS, Circulation of the Blood, New York, Oxford Univ. Press, 1964, p. 3-70.
- CULOTTA (Charles A.). - A history of respiratory theory : Lavoisier to Paul Bert, 1777-1880. University of Wisconsin, 1968 (Thèse).
- CULOTTA (Charles A.). - "On the color of blood from Lavoisier to Hoppe-Seyler, 1777-1864. A theoretical dilemma". Episteme, t. 4, 1970, n° 3, p. 219-233.
- DASTRE (Albert). - "Le centenaire de Claude Bernard. Discours". Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, vol. 76, 1914, p. 2-10.
- DELHOUME (Léon). - "Claude Bernard et Élie de Cyon". Concours médical, vol. 79, 1957, p. 1439-1442 et 1551-1553.
- DESORMES (C.B.) et CLÉMENT (Nicolas). - "Précis d'expériences faites au Laboratoire du citoyen Guyton sur l'oxide de carbone gazeux". Journal de l'École polytechnique, t. IV, messidor an X (1802), p. 322-326.
- DI PIETRO (Pericle). - Breve storia dell'Ematologia. Padova, Istituto di Storia della Medicina, [1958], in-8°, 156 p.
- DONATO (Marcello). - De medica historia mirabili libri sex. Venise, Valgrisi, 1588, in-4°, 312 f.
- DONDERS (Franciscus Cornelius). - "Le chimisme de la respiration considéré comme phénomène de dissociation". Arch. néerl. des sci. exactes, t. 7, 1872, p. 193-201.
- DREYFUS (Camille). - Some milestones in the history of hematology. New York, Grune and Stratton, 1957, in-8°, 87 p.
- DUMAS (Jean-Baptiste). - "Recherches sur le sang". Ann. de chim. et phys., 3^e sér., t. 17, 1846, p. 452-460.
- EBSTEIN (Erich). - "Briefe von Du Bois-Reymond, Claude Bernard und Johannes Müller an Karl Ludwig". Medizinische Klinik, vol. 21, 1925, n° 40, p. 1518-1520.

- EDWARDS (William). - De l'influence des agens physiques sur la vie. Paris, Crochard, 1824, in-8°, 654 p.
- ESSER (Albert M.). - "Antike Gasvergiftungen". Sudh. Archiv. für Geschichte der Medizin, t. 32, 1939, p. 21-26.
- FARBER (Eduard). - "The color of venous blood". Isis, vol. 45, 1954, p. 3-9.
- FERNET (Émile). - "Du rôle des principaux éléments du sang dans l'absorption ou le dégagement des gaz de la respiration". Annales des sciences naturelles (Zoologie), t. 8, 1857, p. 125-220.
- F[LINT], A[ustin]. - "Claude Bernard and his physiological works". American Journal of Medical Sciences (Philadelphia), N.S., vol. 76, 1878, p. 161-174.
- FOSTER (Michael). - Claude Bernard. London, Fisher Unwin, 1899, in-8°, 245 p. (Coll. "Masters of Medicine").
- FRACASSATI (Carlo). - "An experiment of signior Fracassati upon blood grown cold". Philosophical Transactions, t. II, 1667, p. 493.
- FUNKE (Otto). - "Ueber das Milzvenenblut", Zeitschrift für rationelle Medicin, t. 1, 1851, p. 172-218 et t. 2, 1852, p. 198-217.
- GAMGEE (Arthur). - "On poisoning by carbonic oxyde gas and by charcoal fumes". Journal of Anatomy, t. 1, 1867, p. 339-346.
- GAMGEE (Arthur). - "Mémoire sur l'action des nitrites sur le sang". C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 78, 1869, p. 730-732.
- GLEY (Eugène). - Traité élémentaire de physiologie. Troisième édition. Paris, Baillière, 1913, in-4°, 1220 p.
- GOODFIELD (G. June). - The growth of scientific physiology. Physiological method and the mechanist-vitalist controversy, illustrated by the problems of respiration and animal heat. London, Hutchinson, 1960, 174 p.
- GRAUBARD (Mark). - Circulation and respiration : the evolution of an idea. New York, Harcourt, Brace and World, 1964, in-8°, 278 p.
- GRÉHANT (Nestor). - "Sur la rapidité de l'absorption de l'oxyde de carbone par le poumon". C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 70, 1870, p. 1182-1186.
- GRÉHANT (Nestor). - "Sur la mesure du plus grand volume d'oxygène que le sang peut absorber". C.R. et Mém. Soc. Biol., Nouv. sér., t. 4, 1872, p. 214-216.

- GRÉHANT (Nestor). - "Recherches comparatives sur l'absorption des gaz par le sang. Dosage de l'hémoglobine". C.R. hebd. Acad. Sci., t. 75, 1872, p. 495-498.
- GRÉHANT (Nestor). - "Détermination quantitative de l'oxyde de carbone combiné avec l'hémoglobine ; mode d'élimination de l'oxyde de carbone. C.R. hebd. Acad. Sci., t. 76, 1873, p. 233-237.
- GRÉHANT (Nestor). - Mémoires sur le mode d'élimination de l'oxyde de carbone par les poumons. Paris, Masson, 1874, in-8°, 30 p.
- GRÉHANT (Nestor). - Notice sur les titres et travaux scientifiques de M. Gréhant. Paris, Alcan, 1887, in-4°, 64 p.
- GRÉHANT (Nestor). - Les gaz du sang ; applications à l'hygiène expérimentale. Paris, Masson, 1894, in-12°, 166 p.
- GRÉHANT (Nestor). - Hygiène expérimentale. L'oxyde de carbone. Paris, Gauthier-Villars, 1903, in-16°, 207 p.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "La conception de la maladie et de la santé chez Claude Bernard". In : L'Aventure de la Science (Mélanges Koyré, vol. I), Paris, Hermann, 1964, p. 208-227.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Évolution des conceptions de Claude Bernard sur le milieu intérieur". Dans : Philosophie et méthodologie scientifiques de Claude Bernard, Paris, Masson et Cie, 1967, p. 117-150.
- GUÉRARD (Alphonse). - "De l'emploi industriel de l'oxyde de carbone et de l'action de ce gaz sur l'économie animale". Annales d'Hygiène publique, t. 30, 1843, p. 48-59.
- GUILLLOTIN (Joseph-Ignace). - An carbonum vapor clausis cameris sedulo vitandis ? Quaestio medica. Paris, Quillau, 1769, in-4°, 8 p.
- HAHN (Guillaume). - "Claude Bernard, ses découvertes et ses théories". Rev. quest. scient., t. 7, 1880, p. 72-112 et 443-494.
- HALDANE (John Scott) et PRIESTLEY (J.G.). - Respiration. London, Oxford University Press, 1935, in-8°, 493 p.
- HARLEY (Georg). - "Ueber die chemischen Veränderungen des Blutes bei der Respiration". - Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, t. 11, 1857, p. 107-115.
- HASSENFRATZ (Jean Henri). - "Mémoire sur la combinaison de l'oxigène avec le carbone et l'hydrogène du sang ..." Ann. de chim. et phys., t. 9, 1791, p. 261-274.

- HEMMETER (J.C.). - "Lavoisier and the history of the physiology of respiration". Bull. Hopkins Hosp., vol. 29, 1918, p. 254-
- HENDERSON (Lawrence J.). - Blood. New Haven, Yale Univ. Press, 1928, in-8°, 397 p.
- HENDERSON (Lawrence J.). - Le sang, système physico-chimique. Paris, Presses Univ. de France, 1931, in-8°, 297 p.
- HOFMANN (Anton). - Geschichte der Physiologie und Pathologie des menschlichen Blutes. Thèse. Würzburg, Sturtz, 1914, in-8°, 133p.
- HOLMGREN (Frithiof). - "Ueber den Mechanismus des Gasaustausches bei der Respiration". Sitzungsberichte der Kais. Akad. der Wiss. Wien, Math. - Naturw. Classe, 48 B, 1863, 614-648.
- HOPPE (Felix). - "Ueber die Einwirkung des Kohlenoxydgases auf das Hämatoglobulin. Vorläufige Mittheilung". Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, t. 11, 1857, p. 288-289.
- HOPPE (Felix). - "Ueber die Einwirkung des Kohlenoxydgases auf das Blut". Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, t. 13, 1858, p. 104-105.
- HOPPE (Felix). - "Ueber das Verhalten des Blutfarbstoffs im Spektrum des Sonnenlichts". Virchow's Archiv für pathol. Anatomie, t. 23, 1862, p. 446-449.
- HOPPE-SEYLER (Felix). - "Ueber die chemischen und optischen Eigenschaften des Blutfarbstoffs". Virchow's Archiv für pathol. Anatomie, t. 29, 1864, p. 233-235 et 597-600.
- HOPPE-SEYLER (Felix). - "Erkennung der Vergiftung mit Kohlenoxyd". Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, t. 3, 1865, p. 52-53.
- HOPPE-SEYLER (Felix). - Handbuch der physiologisch und pathologisch-chemischen Analyse für Aerzte und Studierende. Zweite ungearbeitete Auflage. Berlin, Hirschwald, 1865, in-8°, 404 p.
- HOPPE-SEYLER (Felix). - Traité d'analyse chimique appliquée à la physiologie et à la pathologie. Traduit de l'allemand sur la 4^e édition et annoté par F. Schlagdenhauffen de Nancy. Paris, F. Savy, 1877, in-8°, 544 p.
- HOPPE-SEYLER (Felix). - Ueber die Entwicklung der physiologischen Chemie und ihre Bedeutung für die Medizin. Strasbourg, Trübner, 1884.

- JANSEN (Roy). - "Medical heritage [Atlee family] ". Pennsylvania med. Journal, t. 64, 1961, p. 386-387.
- JARCHO (Saul). - "William Halsted on refusion of blood in carbon monoxide poisoning (1883)". Amer. J. Cardiol., t. 7, 1961, p. 589-597.
- KAGAN (Jonas R.). - "Élie Cyon, physiologiste et diplomate (1843-1912)". Revue d'histoire de la médecine hébraïque, t. 18, 1965, p.149-154.
- KARLIK (Lev N.). - Klod Bernar. Moskva, Izd. Nauka, 1964, in-8°, 270p.
- KOSHTOYANC (H.C.). - Otcherki po istorii fiziologii v Rossii. Moskva, Akademia nauk SSSR, 1946, in-8°, 494 p.
- KUHNE (Willy). - "Verfahren bei Vergiftungen durch Kohlenoxyd". Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, t. 2, 1864, p. 134-136.
- KUHNE (Willy). - "Zur Erkennung des Kohlenoxyds im Blute". Virchow's Archiv für pathol. Anatomie, t. 34, 1865, p. 244-245.
- LARCAN (A). - "Description de l'intoxication oxycarbonée par D.B. Har-
mant de Nancy en 1775". Annales méd. de Nancy, t. 7, 1968, p. 169-179.
- LAVOISIER (Antoine-Laurent). - "Expériences sur la respiration des animaux, et sur les changements qui arrivent à l'air en passant par les poumons". Mém. Acad. Sci., 1777, p. 185-194.
- LAVOISIER (Antoine-Laurent). - Oeuvres. Tome II. Mémoires de chimie et de physique. Paris, Imprimerie Nationale, 1862.
- LEBLANC (Félix). - Recherches sur la composition de l'air confiné. Paris, Bachelier, 1842, in-8°, 48 p.
- LECANU (Louis-René). - De l'hématosine ou matière colorante du sang. Paris, Mme Azard, 1830, in-8°, 38 p.
- LECANU (Louis-René). - Études chimiques sur le sang humain. Thèse. Paris, 1837, in-4°, 128 p.
- LECANU (Louis-René). - Nouvelles études chimiques sur le sang. Paris, Veuve Dondey-Dupré, 1852, in-8°, 40 p.
- LECLERCQ (Alain) et PROTEAU (Jean). - "Intoxication par l'oxyde de carbone". Concours Médical, t. 92, 1970, n° 48, p. 8955-8966.

- LELORRAIN (Henri). - De l'oxyde de carbone, au point de vue hygiénique et toxicologique. Thèse. Strasbourg, 1868, in-8°, 50 p.
- LEWIN (Louis). - "Die Geschichte der Kohlenoxydvergiftung". Archiv für Geschichte der Medizin, t. 3, 1909, p. 1-35.
- LEWIN (Louis). - "Histoire de l'intoxication oxycarbonée". Annales d'hygiène publique, 4^e série, t. 14, 1910, p. 117-156.
- LEWIN (Louis). - Die Gifte in der Weltgeschichte. Berlin, Springer, 1920, in-8°, 596 p.
- LIEBEN (Fritz). - Geschichte der physiologischen Chemie. Leipzig & Wien, Deuticke, 1935, in-8°, 742 p.
- LINOSSIER (Georges). - "Influence de l'oxyde de carbone sur la germination". Mém. et C.R. Soc. Sci. Méd. de Lyon, t. 28, 1889, pt. 2, p. 110-112.
- LOWER (Richard). - Tractatus de corde ; item de motu et colore sanguinis, et chyli in eum transitu. London, Allestry, 1669, in-8°, 220p.
- LUDWIG (Carl). - "Zusammenstellung der Untersuchungen über Blutgase, welche aus der Physiologischen Anstalt der Josefs-Akademie hervorgegangen sind". Medizinische Jahrbücher (Wien), an. 21, 1865, t. I, p. 146-166.
- MAGNUS (Heinrich Gustav). - "Ueber die im Blute enthaltenen Gase : Sauerstoff, Stickstoff und Kohlensäure". Ann. Phys. Chem., t. 12, 1837, p. 583-606.
- MAGNUS (Heinrich Gustav). - "Ueber das Absorptionsvermögen des Blutes für Sauerstoff". Ann. Physik. Chem., vol. 66, 1845, p. 177-206.
- MARCEL (Alphonse). - Notice biographique sur le docteur Le Canu. Paris, Cusset et Cie, 1872, in-8°, 75 p.
- MARYE (Jean-Paul). - De l'asphyxie par la vapeur de charbon. Paris, Crochard, 1837, in-8°, 56 p.
- MAYOW (John). - Tractatus quinque medico-physici. Quorum primus agit de sal nitro et spiritu nitro-aereo ; secundus de respiratione... Oxford, Sheldon, 1674, in-8°.
- MEYER (Lothar). - "Die Gase des Blutes". Zeitschrift für rationnelle Medizin, t. 8, 1857, p. 256-316. Publié aussi sous forme d'une brochure portant le même titre (Göttingen, Verlag Dieterich, 1857, 61 p).

- MEYER (Lothar). - De sanguine oxydo carbonico infecto. Dissertatio inauguralis chymica. Vratislaviae, Typis Grassii, Barthii et soc., 1858, in-4°, 12 p.
- MEYER (Lothar). - "Ueber die Einwirkung des Kohlenoxydgases auf das Blut". Zeitschrift für rationelle Medicin, 3^e sér. t. 5, 1859, p. 83-93.
- MILLET (Raymond). - Claude Bernard ou l'aventure scientifique. Paris, Editions de la Nouvelle France, 1945, in-12°, 312 p.
- MOREAU (Armand). - "Claude Bernard". - In: L'Oeuvre de Claude Bernard, Paris, Baillière, 1881, p. 89-93.
- NAWROCKI (Felix). - De Claudii Bernardi methodo oxygenii copiam in sanguine determinandi. Dissertatio inauguralis. Vratislaviae, Typ. A. Neumann, 1863, in-4°, 15 p.
- NEUBERGER (A.). - "Zur Geschichte der Kohlenoxydgasvergiftung". - Verhandl. der Ges. deutscher Naturf. und Aerzte (Wien, 1913), Leipzig, 1914, t. II, p. 339.
- NYSTEN (Pierre-Hubert). - Recherches de physiologie et de chimie pathologique, pour faire suite à celles de Bichat sur la vie et la mort. Paris, Brosson, 1811, in-8°, 427 p.
- OETTINGEN (W.F. von). - Carbon monoxide : its hazards and the mechanism of its action. Washington, U.S. Public Health Service, 1944, in-8°, 257 p.
- OLMSTED (James M.D.). - Claude Bernard, Physiologist. New York- London, Harper and Brothers, 1938, in-8°, XIV + 272 p.
- OLMSTED (James, M.D.). - François Magendie, pioneer in experimental physiology and scientific medicine in XIX century France. New York, Schuman, 1944, in-8°, XVI + 290 p.
- OLMSTED (James M.D.) et OLMSTED (E. Harriss). - Claude Bernard and the experimental method in medicine. New York, Henry Schuman, 1952, in-8°, VII + 277. [Nouvelle édition : New York, Collier Books, 1961, in-16°, 255 p.]
- ORFILA (Mathieu J.B.). - Traité des poisons ... ou Toxicologie générale. Paris, 1815, 2 vol. in-8°.
- ORFILA (Mathieu J.B.). - Traité de toxicologie. 5^e édition, Paris, Labé, 1852, in-8°.

PIORRY (Pierre-Adolphe). - Traité des altérations du sang. Paris, 1834-1840 (publié en 19 fascicules).

PIORRY (Pierre-Adolphe). - Exposé analytique des principaux travaux d'anatomie, de physiologie, d'hygiène, etc. Paris, Baillière, 1856, in-4°, 168 p.

POKROWSKY (Valentin T.). - "Ueber die Vergiftung mit Kohlenoxydgas". Virchow's Archiv für pathol. Anatomie, t. 30, 1864, p. 525-568.

POKROWSKY (Valentin T.). - "Zur Frage über Ozon im Blute und über das Schicksal des Kohlenoxyds bei Co Vergiftungen". Virchow's Archiv für pathol. Anatomie, t. 36, 1866, p. 59-115 et 482.

PORTAL (Antoine). - Rapport fait par ordre de l'Académie des sciences sur les effets des vapeurs méphitiques dans le corps de l'homme et principalement sur la vapeur de charbon. Paris, 1774, in-12.

PREYER (William). - "Ueber die Bindung und Ausscheidung der Blutkohlen-säure bei der Lungen- und Gewebeathmung". Sitzungsberichte der Kais. Akad. der Wiss. Wien, Mathem. - Naturw. Classe, 49 B, 1864, 27.

PRIESTLEY (Joseph). - Experiments and observations on different kinds of air. 3 vol. London, Johnson, 1774-1777.

PURTLE (Helen R.). - "Claude Bernard's operating table". U.S. Armed Forces Med. J. vol. 11, 1960, p. 810-812.

RAYMOND (Victor) et ALLAUD (André). - L'oxyde de carbone et l'oxycarbonisme. 2^e éd. Paris, 1962, 419 p.

REGNAULT (Henri Victor) et REISET (Jules). - "Recherches chimiques sur la respiration des animaux des diverses classes". Ann. Chim. Phys., 3^e sér., t. 26, 1849, p. 279-519.

ROTHSCHUH (Karl E.). - Entwicklungsgeschichte physiologischer Probleme in Tabellenform. München-Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1952, in-8°, 122p.

ROTHSCHUH (Karl E.). - Geschichte der Physiologie. Berlin - Göttingen - Heidelberg, Springer Verlag, 1953, 250 p.

SCHMIDT (Alexander). "Die Athmung innerhalb des Blutes". In : C. LUDWIG, Arbeiten aus der Physiologischen Anstalt zu Leipzig, Leipzig, 1867, p. 99.

SCHROER (Heinz). - Carl Ludwig, Begründer der messenden Experimentalphysiologie. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1967, in-8°, 340 p.

- SCZELKOW (Ivan P.). - "Zur Lehre vom Gasaustausch in den verschiedenen Organen". Sitzungsberichte der Kais. Akad. der Wiss. Wien, Math.-Naturw. Classe, 45, 1862, 171.
- SÉGUIN (Armand). - "Second mémoire sur le calorique". Ann. de chim. et phys., 1^{re} série, t. 5, 1790 p.
- SETSCHENOW (Ivan M.). - "Beiträge zur Pneumatologie des Blutes". Sitzungsberichte der Kais. Akad. der Wiss. Wien, Math.-Naturw. Classe, 36, 1859, 293-319.
- SETCHENOV (Ivan M.). - Avtobiografitcheskie zapiski. Moskva, Izd. Akad. nauk SSSR, 1945, in-8°, 177 p. (2^e éd., Moskva 1952, 290 p.).
- SETCHENOV (Ivan M.). - Autobiographical notes. Transl. by K. Hanes. Washington, American Institute of Biological Sciences, 1965, in-8°, XIII + 174 p.
- STRAUB (Walter). - "Ueber die Bedingungen des Auftretens der Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung". Arch. für exper. Path. Pharm., vol. 38, 1897, p. 139-157.
- TATON (René) et coll. - Histoire générale des sciences. Tome II : La science moderne. 2^e éd. Paris, P.U.F., 1969, Tome III, vol. 1 : Le XIX^e siècle, Paris, P.U.F., 1961.
- TOPFER (M.). - Beitrag zur Geschichte der Kohlenoxydvergiftung. Thèse. Bonn, 1912, in-8°.
- TOURDES (Gabriel). - Relation médicale des asphyxies occasionnées à Strasbourg par le gaz de l'éclairage. Strasbourg, Derivaux, 1841, in-8°.
- TOURDES (Gabriel). - Recherches sur les substances anesthésiques : l'oxyde de carbone, l'amylène. Strasbourg, Impr. Silbermann, 1857, in-8°, 63 p.
- TROJA (Michele). - "Mémoire sur la mort des animaux suffoqués par la vapeur du charbon allumé, et sur les moyens pour les rappeler à la vie". Journal de physique, t. 2, 1778, p. 173.
- VALENTIN (Gabriel). - Der Gebrauch des Spektroskopes zur physiologischen und ärztliche Zwecke. Leipzig-Heidelberg, 1863.
- VALLERY-RADOT (René). - La vie de Pasteur. Quinzième édition. Paris, Hachette, 1914, in-4°, 692 p.
- WILSON (Leonard G.). - "The transformation of ancient concepts of respiration in the seventeenth century". Isis, vol. 51, 1960, p. 161-172.

- WORM MÜLLER (Jacob). - "Ueber die Spannung des Sauerstoffs der Blutscheiben. In : C. LUDWIG, Arbeiten aus der Physiologischen Anstalt zu Leipzig, 1870, p. 119.
- YAROSHEVSKI (Mihail G.). - Ivan Mihailovitch Setchenov. - Leningrad Akademiya nauk, Izdat. "Nauka", 1968, in-8°, 423 p.
- ZUNTZ (Nathan). - Beiträge zur Physiologie des Blutes. Inaugural-Dissertation. Bonn, Georgi, 1868, in-8°, 42 p.

CHAPITRE III - LES POISONS DE FLÈCHES ET LA PHYSIOLOGIE NEUROMUSCULAIRE

- ACHARD (Thomas). - Der Physiologe Friedrich Bidder, 1810-1894. Thèse. Zürich, Juris, 1969, in-8°, 56 p.
- ALDINGTON (Richard). - The strange life of Charles Waterton. New York, Duell, Sloan and Pearce, 1949, in-8°, 231 p.
- ARROYO (Henri). - "Un précurseur du traitement de la rage par curarisation maximale et ventilation intratrachéale à pressions positives : Charles Waterton (1782-1865)". Algérie médicale, t. 64, 1960, p. 1005.
- ARTHUS (Maurice). - "Le venin de Cobra est un curare". Arch.intern. Physiol., t. 10, 1910, 161-191.
- AUGER (D) et FESSARD (Alfred). - "Action du curare sur la décharge de la torpille". C.R. Soc. Biol., t. 99, 1928, p. 1784.
- BANCROFT (Edward). - An essay on the natural history of Guiana in South America. London, T. Becket and P.A. de Hondt, 1769, in-8°, 402 p.
- BARBOSA RODRIGUES (João). - L'uiraêry ou curare. Extraits et complément des notes d'un naturaliste brésilien. Bruxelles, Impr. Veuve Monnon, 1903, in-8°, 180 p.
- BARRIO (A.) et BRAZIL (O.B.). - "Neuromuscular action of the *Crotalus terrificus terrificus* poison". Acta Physiol. Lat.- Amer., t. 1, 1951, p. 291.
- BASTHOLM (Eyvind). - History of muscle physiology. From natural philosophers to A. von Haller. Copenhagen, Munksgaard, 1950, in-8°, 256 p.

- BAUDRIMONT (Édouard). - "Notes sur la préparation du curare".
J. chim. méd., 4^e sér., t. 4, 1858, p. 276-278.
- BÉCLARD (Jules). - Traité élémentaire de physiologie humaine.
5^e édition revue et augmentée. Paris, Asselin, 1866, in-8°,
1248 p.
- BEIGEL (H.). - "The Indian arrow-poison (curare) and its alkaloid
(curarin)". - J. Anat. and Physiol., 1868, II, p. 329-360.
- BENEDICENTI (Alberico). - Malati, medici e farmacisti. Storia dei
rimedi traverso i secoli e delle teorie che ne spiegano l'azione
sull'organismo. 2^e éd. Milano, Hoepli, 1951, in-8°, 2 vol., 1455 p.
- BENNETT (A.E.). - "How Indian arrow poison curare became a useful
drug". Anesthesiology, t. 28, 1967, p. 446-452.
- BENNETT (A.E.). - The history of the introduction of curare into
medicine". Anesth. Analg. Current Research, t. 47, 1968, p. 484-
492.
- BERNARD (Claude). - "Mode d'action de la strychnine sur le système
nerveux". - Bull. Soc. Philom., 1847, p. 71-73. Communication
présentée à la Société Philomatique de Paris le 26 juin 1847.
[Voir aussi L'Institut, t. 15, 1847, p. 211-212.]
- BERNARD (Claude). - "Influence de la section des nerfs pneumogastri-
ques sur les contractions du coeur". C.R. Soc. Biol., t. I, 1849
(1850), p. 13. Communication présentée à la Société de Biologie
dans la séance du 3 février 1849.
- BERNARD (Claude). - "Sur l'indépendance de l'élément moteur et de
l'élément sensitif dans les phénomènes du système nerveux.
(Complément d'une communication antérieure)". C.R. Soc. Biol.
t. I, 1849 (1850), p. 15. Note remise au bureau de la Société
de Biologie le 23 février 1849.
- BERNARD (Claude). - "Action physiologique des venins". C.R. Soc. Biol.
t. I, 1849 (1850), p. 90. Communication présentée à la Société
de Biologie le 23 juin 1849.
- BERNARD (Claude). - "Recherches sur le curare". C.R. hebd. Acad. Sci.,
t. 31, 1850, p. 533-537. Communication de J. Pelouze et Cl. Ber-
nard présentée à l'Académie des Sciences le 14 octobre 1850.
[Voir aussi Arch. gén. de Méd., t. 24, 1850, p. 360 ; Union méd.,
t. 4, 1850, p. 505.]
- BERNARD (Claude). - "Action du curare et de la nicotine sur le système
nerveux et sur le système musculaire". C.R. Soc. Biol., t. 2, 1850
(1851), p. 195. Communication présentée à la Société de Biologie
en décembre 1850.

- BERNARD (Claude). - Notice sur les travaux d'anatomie et de physiologie de M. Claude Bernard. Paris, Impr. de L. Martinet, 1850, in-4°, 32 p.
- BERNARD (Claude) et PELOUZE (Théophile-Jules). - "New experiments on the woorara poison". The Lancet, 1851, I, p. 298.
- BERNARD (Claude). - Notice sur les travaux de M. Claude Bernard, professeur à la Faculté des Sciences. Paris, Imprim. Martinet, 1854, in-4°, 45 p.
- BERNARD (Claude). - Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine. Tome I.-Paris, Baillière, 1855, in-8°, VIII + 512 p. Cours de médecine expérimentale du Collège de France. Leçons recueillies et publiées par H. Lefèvre.
- BERNARD (Claude). - "Analyse physiologique des propriétés des systèmes musculaire et nerveux au moyen du curare". - C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 43, 1856, p. 825-829. Communication présentée à l'Académie des Sciences le 3 novembre 1856. [Publié de nouveau dans les Leçons sur les substances toxiques, Paris, 1857, p. 463-471.]
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris, Baillière, 1857, in-8° de VII + 488 p. Cours de médecine expérimentale du Collège de France. Leçons recueillies et publiées par A. Tripier. Réimprimé en 1867 et en 1883.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Paris, Baillière, 1858, 2 vol. in-8° de VIII + 520 p. et de II + 560 p. Cours de médecine expérimentale du Collège de France. Leçons recueillies et publiées par A. Tripier. Réimprimé en 1867 et en 1875.
- BERNARD (Claude). - "Réponse à des remarques de M. Velpeau sur le fait rapporté par M. Vella [concernant l'emploi du curare dans le traitement du tétanos]". C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 49, 1859, p. 333-334. Séance de l'Académie des Sciences du 29 août 1859.
- BERNARD (Claude). - "Remarques sur une communication de M. Gintrac [concernant un cas de tétanos traumatique traité sans succès par le curare]". C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 49, 1859, p. 823-824. Remarques faites dans la séance de l'Académie des Sciences du 21 novembre 1859.
- BERNARD (Claude). - "Du rôle des actions réflexes paralysantes dans le phénomène des sécrétions". J. Anat. et Phys., t. I, 1864, p. 507-513.

BERNARD (Claude). - "Études physiologiques sur quelques poisons américains. I. Le curare". - Revue des Deux Mondes, t. 53, 1864, n° du 1^{er} septembre, p. 164-190. Réimprimé dans La science expérimentale, 1878, p. 237-315.

BERNARD (Claude). - "Kurare". - Zagranitchnyi vestnik, t. 4, n° 11, p. 367-390 (en russe).

BERNARD (Claude). - "Physiologie générale. Cours du Collège de France. Comptes rendus du cours de Claude Bernard par Emile Alglave. - Revue des cours scientifiques, vol. 2, 1864-1865. I. Discours d'ouverture. La médecine expérimentale et la médecine d'observation (p. 69-75). - II. Du milieu intérieur comme champ d'action de la médecine expérimentale. - III. De la méthode d'investigation dans les recherches de médecine expérimentale (p. 102-107). - IV-V. Le curare ; de son absorption et de l'absorption en général (p. 121-127). - VI-VIII. De l'absorption en général et de l'absorption sous-cutanée en particulier (p. 138-142). - VIII-IX. De l'absorption intestinale ; et en particulier de l'absorption du curare par les voies digestives (p. 153-157). - X-XI-XII. Pourquoi le curare n'est pas toxique dans le canal intestinal (p. 179-185). - XIII-XIV-XV. Mécanisme de la mort par le curare (p. 218-224 ; 239-240). - XIV-XVII-XVIII. Action du curare sur les différents nerfs moteurs. Le diabète considéré comme hypersécrétion (p. 242-248). - XIX-XX. Des variations de force du curare ; de son origine et de ses propriétés toxiques (p. 347-352). - XXI-XXII. De la curarine et de l'accoutumance au curare (p. 369-372). - XXII-XXIII. Critique expérimentale des travaux relatifs au curare (p. 379-383). - XXIV. Comparaison du curare et de la strychnine (p. 401-405). - XXV. Action du curare sur le grand sympathique (p. 405-407). - XXVI. Le nerf moteur empoisonné par le curare perd ses propriétés du centre à la périphérie. Expériences inédites (p. 435-438). - XXVII. Extraction de la curarine (p. 438-440). - XXVIII. De la curarine (p. 449-451). - XXIX-XXX. De l'antagonisme du curare et de la strychnine (p. 463-469). - XXXI-XXXII-XXXIII. Le curare considéré comme moyen d'investigation physiologique (p. 486-488 ; 503-504 ; 514-520). - XXXIV. Action du curare sur le grand sympathique. Distinction de la mort naturelle et de la mort par le curare (p. 531-534). - XXXV. Action du curare sur les nerfs vasomoteurs. Explication des phénomènes de la fièvre (p. 534-536). - XXXVI. Y a-t-il des nerfs trophiques ? Théorie des sécrétions (p. 625-628). - XXXVII. Quelle est l'action intime du curare ? Le nerf moteur est-il mort quand il est sous l'influence de ce poison (p. 634-638). - XXXVIII. Circonstances favorables ou contraires à l'action du curare et d'autres substances toxiques. Conclusion générale du cours (p. 638-641). Ces leçons ont eu lieu du 31 décembre 1864 au 26 août 1865.

- BERNARD (Claude). - "On the physiological effects of curarine". Brit. For. Med. Rev., N.S., t. 36, 1865, p. 526-529.
- BERNARD (Claude). - Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Baillière, 1865, in-8°, 400 p.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les propriétés des tissus vivants. Paris, Baillière, 1866, in-8°, 492 p. Cours de physiologie générale de la Faculté des Sciences de Paris. Leçons recueillies, rédigées et publiées par Emile Alglave. C'est la réimpression des leçons publiées dans la Revue des cours scientifiques.
- BERNARD (Claude). - Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France. Paris, Imprimerie Impériale, 1867, in-4°, 237 p. Fait partie du Recueil des rapports sur les progrès des lettres et sciences en France. [Réimprimé sous le titre : "De physiologie générale", Paris 1872.]
- BERNARD (Claude). - Cours de médecine expérimentale au Collège de France". - Revue des cours scientifiques, vol. 6, 1868-1869. XVI. Le curare considéré comme moyen contentif physiologique (p. 573-576). - XVII. Suite (p. 591-592 ; 665-667). - XVIII-XIX. Suite (p. 667-672). - XX. Effets du curare sur les fonctions de l'organisme (698-700).
- BERNARD (Claude). - "L'empirisme et le rationalisme dans l'expérimentation physiologique ; la critique expérimentale". Revue des cours scientifiques, t. 6, 1869, p. 155-160.
- BERNARD (Claude). - Leçons de pathologie expérimentale. Paris, Baillière, 1872, in-8°, XI + 604 p. Cours de médecine du Collège de France. Ce cours a été professé par Cl. Bernard en 1859-1860. Les leçons ont été recueillies par Benjamin Ball et publiées en anglais dans le Medical Times and Gazette. Le même auteur les a retraduites en français pour cette publication rétrospective.
- BERNARD (Claude). - "Action du curare sur l'économie animale". - J. de Pharm. t. 15, 1872, p. 390-393.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris, Baillière, 1875, in-8°, VII + 536 p.
- BERNARD (Claude). - "Strychnine et curare. Action chez les grenouilles". C.R. Soc. Biol., 6^e série, t. 2, 1875 (1876), p. 68 et 85.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur la chaleur animale, sur les effets de la chaleur et sur la fièvre. Paris, Baillière, 1876, in-8°, VIII + 471 p. Cours de médecine expérimentale du Collège de France. Cette édition est préparée et révisée par Mathias Duval.

La science expérimentale. Paris, Baillière, 1878, in-8°, 440 p.

BERNARD (Claude). - Pensées. Notes détachées. Préface de A. d'Arsonval. Introduction et notes par Léon DELHOUME. Paris, Librairie J.-B. Baillière et fils [Limoges, Impr. Guillemot et de Lamothe], 1937, in-8°, 415 p.

Principes de médecine expérimentale. Avant-propos par le professeur Léon BINET. Introduction et notes par le docteur Léon DELHOUME. Paris, Presses Universitaires de France, 1947, in-8°, XLVIII + 308 p.

Cahier de notes 1850-1860. Présenté et commenté par M.D. GRMEK, Paris, Gallimard, 1965, in-8°, 315 p.

BERNARD (Claude). - Ausgewählte physiologische Schriften. Uebersetzt und kommentiert von Nikolaus MANI. Bern, Huber, 1966, in-8°, 133 p.

BERRUTI (S.) et VELLA (Luigi). - "Esperienze sulla nicotina eseguite nel laboratorio fisiologico della R. Università di Torino". Giornale delle Scienze med. della R. Accad. Med. - Chir. di Torino, 1851.

BERT (Paul). - "Curare". Dans : Nouveau dictionnaire de médecine. Paris, Baillière, 1872, t. 10, p. 548-565.

BERT (Paul). - "Les travaux de Claude Bernard. [Conférence à la Sorbonne.] " La Revue scientifique de la France et de l'étranger, 2^e sér., vol. 16, 1879, p. 744-755. [Aussi dans Bull. Ass. Scient. de France, 1879, p. 325, et dans L'Oeuvre de Claude Bernard, Paris, 1881, p. 39-87.]

BEZOLD (Albert von). - "Untersuchungen über die Einwirkung des Pfeilgiftes (Curare) auf die motorischen Nerven". Archiv für Anat., Physiol. und wiss. Med., t. 168, 1860, p. 168-195 et 387-408.

BEZOLD (Albert von). - "Ueber den Einfluss der Wurali-Vergiftung auf die Rami cardiaci des Nervus vagus". Allg. med. Central-Zeitung, t. 27, 1868, p. 385-387 et 467.

BIDDER (Friedrich Heinrich). - "Beobachtungen an curarisierten Fröschen". Arch. Anat., Phys., wiss. Med., 1868, p. 598-632.

BILANCIONI (Guglielmo). - "Felice Fontana Trentino". Archeion, t. 12, 1930, p. 296-362.

[BINET (Léon)]. - Esquisses et notes de travail inédites de Claude Bernard. Recueillies et commentées par Léon BINET. Paris, Masson et Co, 1952, in-8°, XVI + 109 p.

- BOQUET (Paul). - "Venins de serpents". In : P.P. GRASSE, Traité de Zoologie, tome XIV, fasc. II, Paris, Masson et Cie, 1970, p. 599-680.
- BOURGUIGNON (André). - "La mesure de l'excitabilité neuro-musculaire ; historique et commentaires". Rev. philosophique de France, t. 153, 1963, p. 347-362.
- BOUSSINGAULT (Jean-Baptiste) et ROULIN (François-Désiré). - "Examen chimique du curare". Ann. de chimie et de physique, t. 39, 1828, p. 24-30.
- BOUVIER (René) et MAYNIAL (Édouard). - Une aventure dans les Mers Australes : l'expédition du commandant Baudin (1800-1803). Paris, Mercure de France, 1947, in-8°, 232 p.
- BOVET (Daniel) et coll. - Curare and curare-like agents. International Symposium. Amsterdam, Elsevier, 1958.
- BOVET (Daniel). - État actuel du problème du curare. De Claude Bernard à l'anesthésiologie moderne. Berne, Huber, 1960, in-8°, 35 p.
- BRAINARD (Daniel). - "Letter from Paris". Northw. Med. Surg. J., N.S., t. 3, 1854, p. 145-149.
- BRAINARD (Daniel). - "Notes of experiments on the effects of woorara introduced into the stomach". Chicago med. Journal, N.S., t. 2, 1859, p. 261-266.
- BRAINARD (Daniel) et GREENE. - "De l'iode comme contre-poison du curare". C.R. Acad. Sci., t. 38, 1854, p. 411-414.
- BRAZIER (Mary A.B.). - "The historical development of neurophysiology". Dans : Handbook of Physiology, vol. I, Washington D.C., 1959, p. 1-58.
- BRAZIER (Mary A.B.). - "Felice Fontana". Dans : Essays on the History of Italian Neurology, Milano, 1963, p. 107-116.
- BRÉHANT (Jacques). - "Claude Bernard et le curare". La Presse médicale, t. 65, 1957, p. 1047.
- BROCKLESBY (Richard). - "To the President of the Royal Society". Philosophical Transactions, t. 44, 1747, n° 2, p. 408.
- BRODIE (Benjamin Collins). - "Experiments and observations on the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons". Phil. Trans., 1811, part I, p. 178-208.

- BRODIE (Benjamin Collins). - "Further experiments and observations on the action of poisons on the animal system". Phil. Trans., 1812, part I, p. 205-227.
- BRODIE (Benjamin Collins). - Physiological researches. Collected and republished from the "Philosophical Transactions". London, Longman & Co, 1851, in-8°, VI + 146 p.
- BROWN-SÉQUARD (Charles-Édouard). - "Recherches sur le mode d'action de la strychnine". C.R. Soc. Biol., t. 1, 1849 (1850), p. 119.
- BURNAP (Thomas K.) et LITTLE (David M.). - The Flying Death. Classic papers and commentary on curare. Boston, Little, Brown and Co, 1968, in-8°.
- CAMPBELL (A.). - "On woorara poison". The Lancet, 1851, II, p. 4.
- CAMERON (G.R.). - "Rudolf Albert von Koelliker (1817-1905)". Annals of Science, t. 11, 1955, p. 166-172.
- CANGUILHEM (Georges). - "Le concept de réflexe au XIX^e siècle". In : K.E. ROTHSCHUH, Von Boerhaave bis Berger, Stuttgart, Fischer Verlag, 1964, p. 157-167. Publié aussi dans CANGUILHEM, Etudes d'histoire et de philosophie des sciences, Paris, Vrin, 1968, p. 295-304.
- CARREY (Émile). - "Du curare". Moniteur scientifique, t. 2, 1859-1860, p. 542-547.
- CASTELNAU (Francis de). - Expédition dans les parties centrales de l'Amérique du Sud, de Rio de Janeiro à Lima, et de Lima à Para, exécutée par ordre du gouvernement français pendant les années 1843 à 1847. 14 vol. Paris, Bertrand, 1850-1859.
- Centenaire de la naissance de Vulpian (1826-1887). Paris, Masson et Cie, 1927, in-8°, 105 p.
- CHAILLEY-BERT (Paul). - "Claude Bernard et curare". Histoire de la Médecine, 1952, n° 2, p. 3-5.
- CHEVALIER (J. et M.). - "Les plantes à roténone". Bull. Soc. pharmacol., t. 44, 1937, p. 223-241.
- CLANNY (William Reid). - "Experiments with the wourali poison, performed by Mr. Waterton, at the Medical School, Nottingham". The Lancet, 1838-1839, II, p. 285-286.
- COUTY (Louis) et DE LACERDA. - "Le curare, son origine, son action, ses usages". Arch. de physiol. norm. et path., 2^e sér., t. 7, 1880, p. 555 et 697.

- COWLEY (L.M.). - Sur l'action physiologique et thérapeutique du curare. Thèse. Paris, 1861.
- COWGILL (George R.). - "Jean-Baptiste Boussingault, a biographical sketch". Journal of Nutrition, t. 34, 1964, p. 3-9.
- DELILE (Alire RAFFENEAU-) et MAGENDIE (François). - "Examen des effets de l'upas antiar et de plusieurs substances émétiques. Rapport de la Commission". Procès-verbaux des séances de l'Acad. des Sciences, t. IV (an. 1808-1811), 1913, p. 242 et 275-277.
- DIEU (Alphonse). - Histoire du curare. Thèse. Strasbourg, Imprimerie Heitz, 1863, in-4°, 61 p.
- DU CAZAL (L.). - "Recherches sur le curare et sur l'emploi thérapeutique de cette substance". Gaz méd. de Strasbourg, t. 28, 1868, p. 1-7.
- EARLES (Melvil P.). - "Early theories of the mode of action of drugs and poisons". Annals of Science, t. 17, 1961, p. 97-110.
- EARLES (Melvil P.). - "The experimental investigation of viper venom by Felice Fontana (1730-1805)". Annals of Science, vol. 16, 1960, p. 255-268.
- EBNER (Anton). - Edme-Félix-Alfred Vulpian 1826-1887. Thèse. Zürich, Juris, 1967, in-8°, 57 p.
- ECKHARD (Conrad). - "Der galvanische Strom als Hinderniss der Muskelzuckung". Zeitschrift für rationelle Medizin, N.S., t. 3, 1852, p. 198-203.
- ECKHARD (Conrad). - Grundzüge der Physiologie des Nervensystems. Giessen, J. Ricker, 1854, in-8°, 168 p.
- ECKHARD (Conrad). - "Der Diabetes nach Curaravergiftung". Eckhard's Beiträge zur Anatomie und Physiologie, t. 6, 1872, p. 19-37.
- ECKHARD (Conrad). - "Ein Beitrag zur Geschichte der Curarawirkung". Eckhard's Beiträge zur Anatomie und Physiologie, t. 8, 1877, p. 101-114.
- EDWARDS (William Henri). - A voyage up the river Amazon, including a residence at Para. London, J. Murray, 1847, in-16°, VIII + 210p.
- EHLERS (Ernst). - "Albert von Koelliker. Zum Gedächtnis". Zeitschrift für wiss. Zoologie, t. 84, 1906, p. I-XXVI.

- EMMER (Joseph Philippe). - De veneno americano. Dissertatio inauguralis. Tubingae, L.F. Fues, 1817, in-4°, 24 p.
- EMMERT (Ferdinand-August-Gottfried). - "Ueber das amerikanische Pfeilgift". Deutsches Archiv für Physiologie, t. 4, 1818, p. 165-212.
- EMMERT (Ferdinand-August-Gottfried). - "Recherches et observations sur les substances dont les sauvages de l'Amérique se servent pour empoisonner leurs flèches". Journal compl. du Dictionnaire des sciences médicales, t. 5, 1819, p. 22-36.
- ERNST (Adolf). - Sobre el embarbasar o' la pesca por medio de plantas venenosas. Caracas, 1881.
- FAIVRE (Ernest). - "Claude Bernard et ses travaux". Le Correspondant, t. 74, 1868, p. 102-122.
- FAULCONER (Albert)&KEYS (Thomas E.). - Foundations of Anesthesiology. Vol. II. Springfield, C.C. Thomas, 1965, in-8°, 1337 p.
- FELDBERG (W.) et FLEISCHHAUER (K.). - "Studies on central action of curare". J. of Physiol., t. 156, 1961, p. 40 P.
- FERREIRA (R.). - "A curarização segundo Claude Bernard". Brasil-méd., t. 73, 1960, p. 574-581.
- FESSARD (Alfred). - "Claude Bernard and the physiology of junctional transmission". Dans : F. GRANDE & M.B. VISSCHER, Claude Bernard and experimental medicine, Cambridge (Mass.), Schenkman, Publ. Co, 1967, p. 105-123.
- FISHBEIN (Morris). - "Great names in Chicago medicine [Brainard]". Illinois med. Journal, t. 123, 1963, p. 270-273.
- FLEURY (Paul). - "Esquisse d'une histoire de la biochimie en France au XIX^e siècle". Biologie Médicale, t. 55, 1966, n° 5, p. 457-487.
- FOERSCH (N.P.). - "Natural history of the Bohon-Upas, or poison-tree of the Island of Java". New London Mag., 1785, p. 115-120.
- FONTANA (Felice). - "Memoria sopra il veleno americano detto Ticunas". Philosophical Transactions, t. 70, 1780, p. 163-220.
- FONTANA (Felice). - Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains, sur le laurier-cerise, et quelques autres poisons végétaux. Florence, 1781, in-4°, 2 vol. 328 + 302 p.

- FORNARA (Domenico). - "Il veleno del rospo e la bufidina ; studi sperimentali". Riv. clinica di Bologna, 2^e sér. t. 3, 1873, p. 297-303.
- FOSTER (Michael). - Claude Bernard. London, Publ. T. Fisher Unwin, 1899, in-8°, XII + 245 p.
- FREY (Rudolf) et FISCHER (Ferdinand). - "Curare in Biologie und Medizin". Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., t. 22, 1967, p. 399-414.
- FÜHNER (H.). - "Ueber die angebliche Immunität von Kröten ihrem eigenen Gifte (Hantdrüsensekret) gegenüber". Archiv exp. Pathol. Pharm., t. 63, 1910, p. 374-385.
- FULTON (John F.). - Physiology of the nervous system. 3^e éd. New York, & London, Oxford Univ. Press. 1949, in-8°, X + 666 p.
- FULTON (John F.). - "Die neuromuskuläre Uebertragung. Eine historische Uebersicht". Wien. med. Wochenschr., t. 103, 1953, p. 418-420.
- FUNKE (Otto). - "Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Urari und einigen anderer Gifte". Berichte Sächs. Ges. Wiss. [Math.-phys. Classe], t. 11, 1859, p. 1-29.
- FUNKE (Otto). - Lehrbuch der Physiologie. 5^e édit. Leipzig, Voss, 1869, in-8°, 336 p.
- GELMETTI (Pietro). - "Il curaro ed i curarosimili nella storia e nella evoluzione della anestesia". Atti. Accad. Storia Arte sanit., t. 32, 1966, p. 153-159.
- GENDREAU (Maximin-Arsène-Marie). - Étude historique sur les poisons d'origine animale. Thèse. Paris, Jouve, 1934, in-8°, 43 p.
- GIANNUZZI (Giuseppe). - "Die Wirkung des Curare auf das Nervensystem". Centralbl. für die med. Wiss., t. 2, 1864, p. 321.
- GICKLHORN (Renée). - "Der erste wissenschaftliche Bericht über das Curare". Zur Gesch. der Pharmazie, t. 13, 1961, p. 4-5.
- GILIJ (Filippo Salvatore). - Saggio di storia americana, ossia storia naturale, civile e sacra de' regni, e delle provincie spagnole die Terraferma nell'America meridionale. 4 vol., Roma, L. Perego, 1780-1784, in-8°, 355 + 400 + 430 + 497 p.
- GILL (Richard). - White water and black magic. New York, Holt and Co, 1940, in-8°, XIV + 369 p.

- GIRALDÈS (J.A.). - Notice sur la vie et les travaux de Sir Benjamin C. Brodie. Paris, Henri Plon, 1863, in-8°, 30 p.
- GIRAUD-TEULON (Félix). - "Contribution pour servir à l'histoire physiologique du curare". Gaz. méd. de Paris, 3^e sér., t. 14, 1859, p. 693-696.
- GLEY (Eugène). - "La Société de Biologie et l'évolution des sciences biologiques en France de 1849 à 1900". Comptes rendus de la Société de Biologie, t. 51, 1899, p. 1011-1080.
- GLEY (Eugène). - "Vulpian physiologiste". Bull. Acad. Méd., 3^e sér., t. 97, 1927, p. 733-748.
- GODART (Justin). - Les reliques de Claude Bernard. Villefranche-sur-Saône [Imprimé à Lyon par Audin et C^{ie}], Editions du Cuvier (J. Guillermet), 1939, in-8°, 52 p.
- GOLDSTEIN (M.H.). - "The influence of Claude Bernard on physiological concepts". Annals of Medical History, N.S., vol. 2, 1930, p. 560-567.
- GOODFIELD (G. June). - The growth of scientific physiology. London, Hutchinson, 1960, in-8°, 174 p.
- GRANDE (Francisco) & VISSCHER (Maurice B.) [réd.]- Claude Bernard and experimental medicine. Collected papers from a Symposium commemorating the centenary of publication of An Introduction. Cambridge, Mass., Schenkman Publ. Co, 1967, in-8°, 4 + 210 p.
- GREEN (J.H.S.). - "Marshall Hall (1790-1857), a biographical study". Medical History, t. 2, 1958, p. 120-133.
- GREEN (J.W.). - "A short history of the South American arrow poison, known under the names of ticunas, curari". Amer. med. Gaz. and J. Health, t. 6, 1855, p. 193-195 et t. 7, 1856, p. 2-6.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Notes inédites de Claude Bernard sur les propriétés physiologiques des poisons de flèches (curare, upas, strychnine et autres)". Biologie Médicale, n° hors série, 1966, in-8°, 159 p.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Examen critique de la genèse d'une grande découverte : la piqûre diabétique de Claude Bernard". Clio Medica, t. 1, 1966, p. 341-350.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "La glycogénèse et le diabète dans l'oeuvre de Claude Bernard (jusqu'à la découverte du glycogène)". In : Commentaires sur dix grands livres de la médecine française. Paris, Cercle du livre précieux, 1968, p. 187-234.

- GRMEK (Mirko Dražen). - "Brown-Séguard, Charles-Édouard". In : Dictionary of Scientific Biography, New York, Scribner's, vol. II (1970), p. 524-526.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "La notion de fibre vivante chez les médecins de l'Ecole iatrophysique". Clio Medica, t. 5, 1970, p. 297-318.
- GUBLER (Adolphe). - "Mémoire pour servir à l'histoire naturelle, physique et physiologique du curare". Journal thérapeutique, t. 6, 1879, p. 282-291 et 321-330.
- GUMILLA (José). - Histoire naturelle, civile et géographique de l'Orénocque. Traduit de l'espagnol sur la seconde édition (1745). Avignon, Veuve Girard, 1758.
- HABER (Emil). - Quam vim venenum curare exerceat in nervorum cerebro-spinalium systema. Thèse. Vratislaviae, 1857, in-8°, 52 p.
- HAHN (Guillaume). - "Claude Bernard, ses découvertes et ses théories". Revue des quest. scientifiques, t. 7, 1880, p. 71-112.
- HALL (Charlotte). - Mémoires of Marshall Hall. By his widow. London, R. Bentley, 1861, in-8°, XVI + 518 p.
- HALL (Marshall). - "On the reflex function of the medulla oblongata and the medulla spinalis". Phil. Trans., t. 123, 1833, p. 635-665.
- HALL (Marshall). - "Comparaison entre les effets tétanoïdes des états électrogéniques, et ceux de la strychnine, de la narcotine, etc.". C.R. Acad. Sci., t. 24, 1847, p. 1054-1059.
- HALLER (Albrecht von). - "De partibus corporis humani sensibilibus et irritabilibus". Comm. Soc. Reg. Gottingensis, t. 2, 1753, p. 114-158. (Nouvelle édition en langue anglaise, commentée par O. Temkin, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1936).
- HALLER (Albrecht von). - Mémoire sur la nature sensible et irritable des parties du corps animal. Lausanne, M.M. Bousquet, 1756-1760, 2 vol. in-8°.
- HAMMOND (William A.) et MITCHELL (Silas Weir). - "Experimental researches relative to corroval et vao, two new varieties of woorara". Amer. J. Med. Sci., N.S., t. 38, 1859, p. 13-60.
- HENRY (O.) et BOUTRON-CHARLARD (A.F.). - "Sur la nicotine, principe actif du tabac". J. de Pharm., t. 22, 1836, p. 689-703.

- HERBERGER (J.-E.). - "Ueber das Urari-Sipo der Tecunas Indianer (Cocculus Amazonum M. ?) und über die Rinde von Rouhamon (Strychnos) guianensis Aubl. in chemischer und toxicologischer Beziehung". - Büchner's Repertorium für Pharmazie, t. 36, 1830, p. 353-367.
- HERISSANT (François-David). - "Experiments made on a great number of living animals, with the poison of Lamas and Ticunas". Philosophical Transactions, t. 47, 1751, p. 75-92.
- HOPPE (J.). - "Ein Beitrag zur Lehre von der Wirkung des Urari". Zeitschrift der k.k. Ges. der Aerzte zu Wien, t. 13, 1857, p. 609-674.
- HOUSSAY (Bernardo A.) et PAVE (S.). - "Action curarisante des venins de serpents chez la grenouille". C.R. Soc. Biol., t. 87, 1922, p. 821-823.
- HUMBOLDT (Alexandre de). - Voyage aux régions équinoxiales du Nouveau Continent, fait en 1799, 1800, 1801, 1802, 1803 et 1804, par Al. de Humboldt et A. Bonpland. Première partie : Relation historique. Tome second. Paris, N. Mache, 1819, in-f°.
- HUMBOLDT (Alexandre de). - "Extrait de la Relation historique de M. de Humboldt, concernant le curare". Annales de chimie et de physique, t. 39, 1828, p. 30-37.
- JAHN (Ilse). - "Der Einfluss experimentell-botanischer Forschungen auf die Wandlungen in der Physiologie von Alexander von Humboldt bis Emil Du Bois-Reymond". NTM [Naturw., Technik und Med.], t. 4, 1967, n° 9, p. 66-83.
- JEANDET (Abel). - Notice sur la vie et les travaux de Leschenault de la Tour. Châlon-sur-Saône, Impr. Marceau, 1883, in-4°, 36 p. [Extr. des "Bulletins Soc. Sci. Nat. de Saône-et-Loire"].
- JOBERT (C.). - "Sur la préparation du curare. Extrait d'une lettre adressée, de Belin de Para, à M. Cl. Bernard". C.R. Acad. Sci., t. 36, 1878, p. 121-122.
- JOUSSET DE BELLESME (Félicien). - "Du curare au point de vue thérapeutique". Bull. gén. de therap., t. 69, 1865, p. 294 et 396.
- KARRER (Paul). - "Geschichte der Curareforschung". Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., t. 22, 1967, p. 391-398.
- KATZ (Bernard). - "The transmission of impulses from nerve to muscle and the subcellular unit of synaptic action". Proc. Roy Soc., B, t. 155, 1962, p. 455-477.

- KAYSER (Charles). - Physiologie. Livre deuxième : Système nerveux. Muscle. Paris, Editions Médicales Flammarion, 1963, in-8°, 1102 p.
- KOELLIKER (Rudolph Albert). - "Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte". Virchow's Archiv für pathol. Anatomie, t. 10, 1856, p. 3-77 et 235-296.
- KOELLIKER (Rudolph Albert). - "Note sur l'action du curare sur le système nerveux". C.R. Acad. Sci., t. 43, 1856, p. 791-792. Publié également en appendice de BERNARD, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, Paris, Baillière, 1857, p. 461-463.
- KOELLIKER (Rudolph Albert). - "On the action of urari and of strychnia on the animal economy". Proc. Roy. Soc. London, t. 8, 1856-1857, p. 201-205.
- KOELLIKER (Rudolph Albert von). - "Die Lähmung der Herzäste des Vagus durch das amerikanische Pfeilgift." Allg. med. Central-Zeitung, t. 27, 1858, p. 457.
- KOELLIKER (Rudolph Albert von). - "Einige Bemerkungen zur Geschichte der physiologischen Untersuchungen über das Urari." Würzb. Sitzungsber., t. 9, 1859.
- KOELLIKER (Rudolph Albert von). - "Ueber die letzten Endigungen der Nerven in den Muskeln des Frosches". Zschr. für wiss. Zool., t. 12, 1863, p. 149-160.
- KOELLIKER (Rudolph Albert von). - Erinnerungen aus meinem Leben, Leipzig, Engelmann, 1899, in-8°, X + 399 p.
- KOLLER (Gottfried). - Das Leben des Biologen Johannes Müller. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1958, in-8°, 268 p.
- KRONECKER (Hugo). - "Wilhelm Kühne". Deutsche Revue, t. 32, 1907, p. 99.
- KÜHNE (Willy). - "Ueber Bewegungen und Veränderungen der kontraktile Substanzen". Archiv Anat., Physiol., wiss. Med., 1859, p. 564-642.
- KÜHNE (Willy). - "Ueber die Wirkung des amerikanischen Pfeilgiftes". Arch. Anat., Phys., wiss. Med., 1860, p. 477-517.
- KÜHNE (Willy). - Ueber die peripherischen Endorgane der motorischen Nerven. Leipzig, Engelmann, 1862, in-8°, VIII + 38 p.
- KÜHNE (Willy). - Untersuchungen über das Protoplasma und die Contractilität. Leipzig, Engelmann, 1864, in-8°, 160 p.

- LA CONDAMINE (Charles Marie de). - "Relation abrégée d'un voyage fait dans l'intérieur de l'Amérique méridionale, depuis la côte de la Mer du Sud, jusques aux côtes du Brésil et de la Guiane, en descendant la rivière des Amazones". - Mémoires de l'Académie Royale des Sciences pour l'année 1745, p. 391-492.
- LACROIX (Alfred). - Notice historique sur Jean-Baptiste Boussingault. - Paris, Institut de France, 1926, in-4°, 71 p.
- LAIGNEL-LAVASTINE (Maxime). - "Vulpian 1826-1887". Bull. Soc. franç. Hist. Méd., t. 21, 1927, p. 287-303.
- LANGE (C.). - "Experimentelle Beiträge zur Lehre vom amerikanischen Pfeilgifte". Ztschr. f. Biol., t. 4, 1868, p. 390-399.
- LAPICQUE (Louis) et coll. Le curare. Paris, Expansion scient. française, 1948.
- LE FANU (William R.). - "Sir Benjamin Brodie, F.R.S. (1783-1862)". Notes and Rec. of the Royal Society (London), t. 19, 1964, p. 42-52.
- LENOBLE (Robert). - "Le thème du poison. Recherches objectives et aspects psychologiques". Arch. intern. Hist. Sci., t. 8, 1955, n° 30, p. 41-52.
- LESCHENULT DE LA TOUR (Jean-Baptiste). - "Mémoire sur le Strychnos tieute et l'Antiaris toxicaria, plantes vénéneuses de l'île de Java, avec le suc desquelles les indigènes empoisonnent leurs flèches ..." Annales du Muséum Hist. Nat., t. 16, 1810, p. 459-482.
- LEWIN (Louis). - Die Pfeilgifte, nach eigenen toxicologischen und ethnologischen Untersuchungen. Leipzig, Barth, 1923, in-8°, XI + 27 p.
- LIDDELL (Edward G.T.). - The discovery of reflexes. Oxford, Clarendon Press, 1960, in-8°, 174 p.
- LIEBEN (Fritz). - Geschichte der physiologischen Chemie. Leipzig-Wien, F. Deuticke Verlag, 1935, in-8°, 742 p.
- LIN (Robert C.Y.). - "From arrow poison to muscle relaxant. A review." Malay. pharm. Journal, t. 2, 1953, p. 12-30.
- MCINTYRE (Archibald Ross). - Curare, its history, nature and medical use. Chicago, University of Chicago Press, 1947, in-8°, VII + 240p.

- MAGENDIE (François) et DELILE (Alire RAFFENEAU). - "Examen de l'action de quelques végétaux sur la moelle épinière". Procès-verbaux des séances de l'Acad. des Sciences, t. IV (an. 1809-1811), 1913, p. 196 et 208-210.
- MAGENDIE (François). - "Examen de l'action de quelques végétaux sur la moelle épinière". - Nouveau Bull. Sci. Soc. Philom. t. , 1809, p. 368-405.
- MAGENDIE (François). - "Note communiquée par M. Magendie" [sur les effets de la strychnine.] Ann. de chim. et de physique, t. 10, 1819, p. 176-177.
- MAGENDIE (François). - Formulaire pour l'emploi de la préparation de plusieurs nouveaux médicaments. 9^e édition. Paris, Méquignon-Marvis, 1836, in-16°, 438 p.
- MAIA DE FIGUEIREDO (Laura) et coll.- Curare. Bibliografia. Rio de Janeiro, Institut brésilien de bibliographie et documentation, 1957, in-8°, 386 p.
- MARTIN-MAGRON. - "Lettre sur les propriétés physiologiques du curare". Gaz. méd. de Paris, t. 14, 1859, p. 660-662.
- MARTIN-MAGRON et BUISSON (François). - "Note sur l'action simultanée du curare et de la noix vomique". C.R. Soc. Biol., t. 1, 1859, p. 147-150.
- MARTIN-MAGRON et BUISSON (François). - "Note sur l'action comparée de la strychnine et du curare". C.R. Soc. Biol. (Mém.), 2^e sér., t. 5, 1858 (1859), p. 125-128.
- MARTIN-MAGRON et BUISSON (François). - "Action comparée de l'extrait de noix vomique et du curare sur l'économie animale". Journal de Physiologie, t. 2, 1859, p. 473, 485, 584 et 647 ; t. 3, 1860, p. 117, 323 et 534.
- MATTEUCCI (Carlo). - "Recherches sur les phénomènes physiques et chimiques de la contraction musculaire". Ann. chim. et phys., 3^e sér., t. 47, 1856, p. 129-153.
- MOLLARET (Pierre). - "Prélude, choral et fugue au XIX^e siècle : de la curarisation dans le tétanos". Presse médicale, t. 73, 1965, p. 2313-2317 (Article reproduit dans les Cahiers d'anesthésiologie, t. 14, 1966).
- MONARDES (Nicolas). - Segunda parte del Libro de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales, que sirven al uso de medicina. Sevilla, Alonso Escribano, 1571, in-8°, 134 f.

- MOREAU (Armand). - "Action du curare sur la torpille électrique".
C.R. hebdomadaire Acad. Sci., t. 51, 1860, p. 573-575.
- MOREAU (Armand). - Mémoires de physiologie. Masson, 1877, in-8°, VIII + 228 p.
- MOREAU (Armand). - "Claude Bernard". [Discours nécrologique.] Bulletin de l'Académie de médecine, 7, 1878, p. 129-132. [Voir aussi Gaz. méd., 7, 1878, 99-100 et L'Oeuvre de Claude Bernard, Paris, 1881, p. 89-93.]
- MORONI (E.). - "Storia del curaro". Atti Accad. Fis.-Med.-Stat. di Mil. no. 21, 1865, p. 199-258 ; t. 22, 1866, p. 347-444 ; t. 23, 1867, p. 78-326 et t. 24, 1868, p. 1-150.
- MÜLLER (Johannes). - Handbuch der Physiologie des Menschen. Coblenz, J. Hölcher, 1834-1840, 2 vol. in-8°, 852 + 780 p.
- MÜLLER (Johannes). - Manuel de Physiologie. Tome premier. Traduit en français par A.J.L. Jourdan. Paris, J.-B. Baillière, 1845, in-8°, 745 p.
- MUNTNER (Julius). - "Woorara". Dans : BUSCH et coll., Encyklopädisches Wörterbuch der medicinischen Wissenschaften, Berlin, 1847, t. 36, p. 468-500.
- NAUMANN (W.). - "Historical aspects of curare". Ciba Symposia, t. 3, 1941-1942, p. 995-1003.
- NELSON (A.A.). - "Charles Waterton (1782-1865), of Walton Hall near Wakefields, naturalist, traveller and pioneer in curare experiments". Univ. of Leeds med. Journal, t. 6, 1957, p. 54-60.
- OLLIVIER D'ANGERS (Charles Prosper). - "Nouvelles expériences, propres à éclairer l'histoire toxicologique du woorara ou wourali". Journal de chimie méd. t. 3, 1827, p. 58-61.
- OLMSTED (James M.D.). - Claude Bernard, Physiologist. New York-London, Harper and Brothers, 1938, in-8°, XIV + 272 p.
- OLMSTED (James, M.D.). - François Magendie, pioneer in experimental physiology and scientific medicine in XIX century France. New York, Schuman, 1944, in-8°, XVI + 290 p.
- OLMSTED (James M.D.) et OLMSTED (E. Harriss). - Claude Bernard and the experimental method in medicine. New York, Schuman, 1952, in-8°, VII + 277 p.

- ORFILA (Mathieu-Joseph-Bonaventure). - Traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal. Tome II, 2^e partie. Paris, Crochard, 1815.
- PARIS (René). - "Les curares. I. Historique et origine botanique". Annales pharmaceutiques françaises, t. 7, 1949, p. 346-353.
- PEDOTE (Vittorio). - "Un allievo italiano di Claude Bernard : il Vella". Atti del XXI Congresso Intern. di Storia della Medicina (Siena, 1968), Roma 1970, vol. II, p. 1264-1271.
- PELIKAN (Eugène). - "Physiologische und toxicologische Untersuchungen über Curare". Virchow's Arch. path. anat., t. 12, 1856, p. 401-410.
- PELIKAN (Eugène). - "Notice sur les propriétés physiologo-toxicologiques du curare". C.R. Acad. Sci., t. 44, 1857, p. 507-509.
- PELLETIER (Pierre-Joseph) et CAVENTOU (Joseph-Bienaimé). - "Mémoire sur un nouvel alcali végétal (la strychnine) trouvé dans la fève de Saint-Ignace, la noix vomique, etc." J. de pharm., t. 5, 1819, 145-174. Publié aussi dans Ann. de chim. et de physique, t. 10, 1819, p. 142-176.
- PELLETIER (Pierre-Joseph) et PETROZ (H.). - "Examen chimique du curare". Annales de chimie et de physique, t. 40, 1829, p. 213-219.
- PERROT (Émile). - Matières premières usuelles du règne végétal. Tome second. Paris, Masson et Cie, 1943-1944, in-8°.
- PERROT (Émile) et VOGT (Émile). - Poisons de flèches et poisons d'épreuves. Paris, Vigot frères, 1913, in-8°, 367 p.
- PHISALIX (Marie). - Animaux venimeux et venins. Paris, Masson et Cie, 1922, 2 vol. in-8°.
- PIETRO MARTIRE D'ANGHIERA. - De orbe novo. Translated from Latin, with notes and introduction by François Augustus MacNUTT. New York, Putnam's Sons, 1912.
- PRATT (Robertson) et YOUNGKEN (Heber W.). - Pharmacognosy. The study of natural drug substances and certain allied products. Philadelphia - Montreal, J.B. Lippincott Co, 1956, in-8°.
- PREYER (Wilhelm). - "Sur le principe actif du curare". C.R. Acad. Sci., t. 60, 1865, p. 1346-1348.
- RAFFENEAU-DELILE (Alire). - Discours sur l'étude et les progrès de diverses branches des sciences médicales. Montpellier, Jean Martel aîné, 1821, in-4°, 28 p.

- RAFFENEAU-DELILE (Alire). - Sur les effets d'un poison de Java, appelé upas tieuté, et sur le noix vomique, la feve de Saint-Ignace, etc. Thèse. Paris, 1809, in-4°, 48 p.
- RALEIGH (Walter). - The discoverie of the large rich, and bewtiful empyre of Gvianna... London, Robert Robinson, 1596, in-4°, 112 p.
- REYNOSO (Alvaro). - "Expériences pour servir à l'histoire de l'empoisonnement par le curare". C.R. Acad. Sci., t. 39, 1854, p. 67-72 ; t. 40, 1855, p. 118-120.
- RICHARD (Achilles). - "Note sur la préparation des deux poisons végétaux connus sous les noms d'upas antiar et d'upas tieuté". J. de chim. méd., t. 4, 1828, p. 279-284.
- ROTHSCHUH (Karl E.). - "Alexander von Humboldt und die Physiologie seiner Zeit". Sudhoffs Archiv für Geschichte der Medizin, t. 43, 1959, p. 97-113.
- ROUGET (Charles). - "Mémoire sur la terminaison des nerfs moteurs dans les muscles chez les reptiles, les oiseaux et les mammifères". J. de Physiol., t. 5, 1862, p. 574-593.
- ROUGET (Charles). - Notice sur les travaux scientifiques. Paris, Masson, 1879, in-4°, 92 p.
- RUDOLPH (Gerhard). - "Die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte". Hippokrates t. 33, 1964, p. 829-838.
- RUDOLPH (Gerhard). - "Haller's Lehre von der Irritabilität und Sensibilität". In : K.E. ROTHSCHUH, Von Boerhaave bis Berger, Stuttgart, Fischer Verlag, 1964, p. 14-34.
- RUDOLPH (Gerhard). - "L'irritabilité hallérienne, point de départ de la neurophysiologie". Actualités neurophysiologiques, 1967, p. 295-319.
- SACHS (Th.). - "Ueber Curarin". Ann. Chem., t. 191, 1878, p. 254-260.
- SAVENEY (Edgar). - "La physiologie française et Claude Bernard". Revue des Deux Mondes, t. 76, 1868, p. 120-154.
- SAYRE (Lewis Albert). - "Two cases of traumatic tetanus". New York J. Med., t. 4, 1858, p. 250.
- SCHADEWALDT (Hans). - "Kultur- und Medizingeschichtliches über den Tabak". Med. Welt, t. 18, 1967, p. 2140-2148 et 2189-2202.

- SCHMID (H.). - "Chemie der Calebassencurare". Bull. Acad. Suisse des Sciences méd., t. 22, 1967, p. 415-428.
- SCHMITT (A.). - "Alexander von Humboldts historischer Reisebericht über das Curare". Pro medico, t. 28, 1951, n° 8.
- SCHOMBURGK (Richard). - "On the Urari, the arrow poison of the Indians of Guiana". Annals of Nat. History, or Mag. of Zoology, t. 7, 1841, p. 407-427.
- SCHOMBURGK (Richard). - Reisen in British Guiana in den Jahren 1840-1844. Leipzig. J.J. Weber, 1847-1848, 3 vol.
- SÉGALAS D'ETCHEPARE (Pierre-Salomon). - "Lettre à MAGENDIE sur des nouvelles expériences relatives aux propriétés médicamenteuses de l'urée et sur le genre de mort que provoque la noix vomique". J. de physiol. exp., t. 2, 1822, p. 354-363.
- SECHENOV (Ivan M.). - Avtobiograficheskie zapiski. Moskva, Izd. Akad. nauk SSSR, 1945, in-8°, 177 p. (2^e éd., Moskva, 1952).
- SMITH (Philip). - Arrows of mercy. Toronto, Doubleday, 1969, in-8°, 244 p.
- SMITHCORS (J.F.). - "The treatment of tetanus with curare - a little known chapter in veterinary history". J. Amer. vet. med. Ass., t. 129, 1956, p. 303-305.
- STANNIUS (Hermann). - "Ueber die Einwirkung des Strychnins auf das Nervensystem". Archiv für Anat., Physiol. und wiss. Med., 1837, p. 223-236.
- STEINER (Isidor). - Das amerikanische Pfeilgift Curare. Leipzig, Veit & Co, 1877, in-8°, 64 p.
- STEUDE (Johannes). - "Johannes Müller und die Neurophysiologie". In : K.E. ROTHSCUH, Von Boerhaave bis Berger, Stuttgart, Fischer Verlag, 1964, p. 62-70.
- STEVENSON (Lloyd Grenfell). - "The hellish ourari". Dans l'ouvrage The meaning of poison, Lawrence, Univ. of Kansas Press, 1959.
- STILLING (Benedikt). - Untersuchungen über die Functionen des Rückenmarks und der Nerven. Leipzig, Wigand, 1842.
- TARCHANOFF (Ivan). - "De l'influence du curare sur la quantité de la lymphe et l'émigration des globules blancs du sang". Arch. phys. norm. et path., t. 2, 1875, p. 33-60.

- TEMKIN (Owsei). - "The classical roots of Glisson's doctrine of irritation". Bull. Hist. Med., t. 38, 1964, p. 297-328.
- THESLEFF (Stephen). - "The physiology of neuromuscular transmission". Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., t. 22, 1967, p. 443-449.
- THOMAS (K. Bryn). - Curare, its history and usage. London, Pitman Medical Publ. Co, 1964, in-8°, 144 p.
- THOMAS (K. Bryn). - "Benjamin Brodie, physiologist". - Med. History, t. 8, 1964, p. 286-291.
- TILLIE (Joseph). - "A contribution to the pharmacology of curare and its alkaloids". J. Anat. and Physiol., t. 24, 1890, 379-406. et 509-516 ; t. 25, 1891, p. 41-59.
- TOMMASI (Salvatore). - "Sull'azione del curaro". Morgagni (Napoli), t.1, 1857, p. 13-16.
- VEDRANI (Alberto). - Un grande naturalista trentino : Felice Fontana. Lucca, Tip. - Edit. Giusti, 1916.
- VELLA (Luigi). - "De l'antagonisme qui existe entre la strychnine et le curare, ou de la neutralisation des effets tétaniques par le curare". C.R. Acad. Sci., t. 51, 1860, p. 353-356.
- VELLA (Luigi). - "Emploi du curare dans le traitement du tétanos". C.R. Acad. Sci., t. 49, 1859, p. 330-332.
- VELLARD (Jean-Albert). - Histoire du curare ; les poisons de chasse en Amérique du Sud. Paris, Gallimard, 1965, in-8°, 218 p.
- VOISIN (A.) et LIOUVILLE (H.). - "Des phénomènes physiologiques produits par le curare chez l'homme ; doses que l'on peut donner ; indications thérapeutiques". Bull. Soc. Méd. de Paris, t. 2, 1867, p. 130-153.
- VULPIAN (Alfred). - "Note sur quelques expériences faites avec le curare". C.R. Soc. Biol., 2^e sér., t. 1, 1854, p. 73-75.
- VULPIAN (Alfred). - "Sur le venin du crapaud commun". C.R. Soc. Biol., 2^e sér., t. 1, 1854, p. 133-138.
- VULPIAN (Alfred). - "Résurrection des grenouilles empoisonnées par le curare ; action du curare et de diverses autres substances sur les coeurs lymphatiques des grenouilles". Gazette méd. de Paris, t. 11, 1856, p. 487-489.

- VULPIAN (Alfred). - "Étude physiologique des venins du crapaud, du triton et de la salamandre terrestre". C.R. Soc. Biol., 2^e sér., t. 3 [Mémoires], 1856 (1857), p. 125-138.
- VULPIAN (Alfred). - "De l'emploi du curare comme antidote de la strychnine et comme traitement du tétanos". Union méd., t. 10, 1857, p. 25 et sq.
- VULPIAN (Alfred). - "Observations physiologiques faites sur des animaux empoisonnés par le curare et soumis à la respiration artificielle." C.R. Soc. Biol., 2^e sér., t. 5, 1858 (1859), p. 33-36.
- VULPIAN (Alfred). - "Note sur les effets de la nicotine sur la grenouille" C.R. Soc. Biol., 3^e sér., t. 1, 1859 (1860), p. 150-155.
- VULPIAN (Alfred). - "Note relative à l'action du venin des batraciens venimeux sur les animaux qui les produisent". C.R. Soc. Biol., 4^e sér., t. 1, 1864 (1865), p. 188-191.
- VULPIAN (Alfred). - Leçons sur la physiologie générale et comparée du système nerveux faites au Muséum d'Histoire naturelle. Rédigées par Ernest Brémond et revues par le professeur [Vulpian]. Paris, Baillière, 1866, in-8°, 920 p.
- VULPIAN (Alfred). - "Expérience relative à la théorie de l'action physiologique du curare". Arch. phys. norm. et path. t. 3, 1870, p. 171-176.
- VULPIAN (Alfred). - "Discours prononcé aux funérailles de Claude Bernard". Moniteur scientifique, vol. 20, 1878, p. 491-496. [Voir aussi Funérailles de Cl. Bernard, Paris 1878, p. 17-30, C.R. Acad. Sci., t. 86, 1878, p. 407-415 et Cl. BERNARD, Leçons sur les phénomènes de la vie, Paris, 1878, vol. I, p. VII + XXIV.]
- VULPIAN (Alfred). - Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses. Paris, Doin, 1881, in-8°, XXXI + 657p.
- WATERTON (Charles). - Wanderings in South America, the North-West of the United States and the Antilles, in the years 1812, 1816, 1820 and 1824. London, J. Mawman, 1825, in-4°, 326 p.
- WATERTON (Charles). - Excursions dans l'Amérique méridionale, le Nord-Ouest des Etats-Unis et les Antilles, dans les années 1812, 1820 et 1824. Paris, Lance, 1833, in-8°, XVI-470 p.
- WEDDELL (Hugh A.). - Notice sur les travaux scientifiques. Paris, Imprimerie de L. Martinet, 1856, in-4°, 18 p.
- WELLS (T. Spencer). - "Three cases of tetanus, in which woorara was used". Proc. Roy. Med. Surg. Soc., London, t. 3, 1859, p. 142-157. [Reproduit dans BURNAP-LITTLE, The Flying Death, 1968, p. 474-489.]

CHAPITRE IV - IDEES GENERALES
SUR L'ACTION DES SUBSTANCES TOXIQUES
ET MEDICAMENTEUSES

- ACKERKNECHT (Erwin H.). - "Aspects of the history of therapeutics".
Bull. Hist. Med., t. 36, 1962, p. 389-419.
- ARTELT (Walter). - Studien zur Geschichte der Begriffe "Heilmittel"
und "Gift". Leipzig, Barth, 1937, VIII + 101 p.
- BÉCLARD (Jules). - Eloge de Claude Bernard. Paris, 1885, in-4°, 24 p.
Voir Bull. Acad. Méd. (Paris), 2^e sér., XIV, 1885, p. 714-739.
- BENEDICENTI (Alberico). - Malati, medici e farmacisti. Storia dei rimedi
traverso i secoli e delle teorie che ne spiegano l'azione sull'orga-
nismo. 2^e éd. Milano, Hoepli, 1951, in-8°, 2 vol., 1455 p.
- BERGHOFF (Emanuel). - Entwicklungsgeschichte des Krankheitsbegriffes.
2^e éd. Wien, Maudrich, 1947, in-8°, 201 p.
- BERNARD (Claude). - "Expériences sur les manifestations chimiques diver-
ses des substances introduites dans l'organisme". Arch. gén. de
Méd., 4^e série, t. 16, 1848, p. 62-85 et 219-232.
- BERNARD (Claude). - "Action toxique de l'atropine. Sur le tournoiement".
C.R. Soc. Biol., t. I, 1849(1850), p. 7-9 et 13.
- BERNARD (Claude). - "Action du curare et de la nicotine sur le système
nervoux et sur le système musculaire". C.R. Soc. Biol., t. 2, 1850
(1851), p. 195.
- BERNARD (Claude). - "Expériences sur l'élimination élective de certaines
substances par les sécrétions, et en particulier par la sécrétion
salivaire". Arch. gén. de Méd., 5^e sér., t. I, 1853, p. 5-14.
- BERNARD (Claude). - Notice sur les travaux de M. Claude Bernard, profes-
seur à la Faculté des Sciences. Paris, Impr. Martinet, 1854,
in-4°, 45 p.
- BERNARD (Claude). - Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la
médecine. Tome I. Paris, Baillière, 1855, in-8°, 520 p. - Leçons
faites au Collège de France en 1854-1855, recueillies par Henri
Lefèvre.

- BERNARD (Claude). - "Analyse physiologique des propriétés des systèmes musculaire et nerveux au moyen du curare". C.R. hebd. Acad. Sci., t. 43, 1856, p. 825-829. Communication présentée à l'Académie des Sciences le 27 octobre 1856.
- BERNARD (Claude). - "Innocuité de l'hydrogène sulfuré introduit dans les voies digestives". C.R. Soc. Biol., 2^e série, t. 3, 1856 (1857), p. 137-138. Communication présentée à la Société de Biologie en juin 1856.
- BERNARD (Claude). - "De l'élimination de l'hydrogène sulfuré par la surface pulmonaire". Arch. gén. de méd., 5^e série, t. 9, 1857, p. 129-135.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris, Baillière, 1857, in-8°, VII + 488 p. Leçons faites au Collège de France en 1856 ; recueillies et publiées par A. Tripier. Réimprimé en 1867 et en 1883.
- BERNARD (Claude). - "Discours d'ouverture [du cours de médecine au Collège de France : Physiologie et pathologie]". Union méd., Nouv. série, t. I, 1859, p. 59-61. [Publié à nouveau dans les Leçons de pathologie expérimentale, Paris, 1872, p. 321-327].
- BERNARD (Claude). - "Lectures on experimental pathology and operative physiology delivered at the College de France during the winter session 1859-1860". Med. Times and Gazette, 1860, vol. I, p. 4-5, 29-30, 55-56, 84-86, 109-111, 159-160, 183-184, 209-211, 286-288, 309-310, 361-362, 389-390, 441-442, 515-516, 543-544, 570-572, 591-592 et 615-616; vol. II, p. 1-2, 25-26, 73-74, 123-124, 151-152, 175-176, 225-226, 251-252, 295-297, 321-322, 347-348 et 369-370. Leçons de Claude Bernard recueillies et traduites en anglais par Benjamin Ball.
- BERNARD (Claude). - "Recherches expérimentales sur l'opium et ses alcaloïdes". C.R. hebd. Acad. Sci., t. 59, 1864, p. 406-415. Communication présentée à l'Académie des Sciences dans la séance du 29 août 1864. [Voir aussi Arch. gén. de Méd., 5^e série, t. 4, 1864, p. 455-463 ; J. de Pharm., t. 46, 1864, p. 241-252 ; C.R. Soc. Biol. 4^e série, t. I, 1864, p. 100-101 ; Gaz. méd. de Paris, 3^e série, t. 19, 1864, p. 555-556.]
- BERNARD (Claude). - Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France. Paris, Imprimerie Impériale, 1867, in-4°, 237 p.
- BERNARD (Claude). - Leçons de pathologie expérimentale et leçons sur les propriétés de la moelle épinière. Paris, J.-B. Baillière et fils, 1872, in-8°, XI + 604 p. Cours de Médecine expérimentale au Collège de France professé par Bernard en 1859-1860. Réimprimé en 1880.

- BERNARD (Claude). - "Rapport sur l'ouvrage de M. Chauveau intitulé : Les virus et les maladies virulentes". - Revue scientifique, t. 3, 1872-1873, p. 571-572.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris, J.-B. Baillière et fils, 1875, in-8°, VII-536 p.
- BERNARD (Claude). - Leçons sur la chaleur animale, sur les effets de la chaleur et sur la fièvre. Paris, Baillière, 1876, in-8°, VIII + 471 p. Cours de médecine expérimentale du Collège de France. Cette édition est préparée et révisée par Mathias Duval.
- BERNARD (Claude). - La science expérimentale. Paris, Baillière et fils, 1878, in-18°, 440 p.
- BERNARD (Claude). - Philosophie. Manuscrit inédit. Texte publié et présenté par Jacques CHEVALIER. Avec une préface de Justin Godart. Paris, Boivin et Cie, 1937, in-8°, XIV + 63 p. [Deuxième édition : Paris, Hatier-Boivin, 1954, XIV + 63 p.]
- BERNARD (Claude). - Principes de médecine expérimentale. Introduction et notes par Léon DELHOUME. Paris, Presses Univ. de France, 1947, in-8°, XLVIII + 308 p. [Deuxième édition : Genève, 1963.]
- BERT (Paul). - "Les travaux de Claude Bernard". La Revue scient. de France et de l'étranger, 2^e sér., t. 16, 1879, p. 741-755. [Aussi dans L'Oeuvre de Claude Bernard, Paris, 1881, p. 39-87.]
- BINET (Léon). - "Claude Bernard fut-il médecin ?" La Semaine des Hôpitaux (Paris), vol. 33, 1957, p. 4292-4294.
- BUCHHEIM (Rudolf). - Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig, Voss, 1856, in-8°, XVI+619 p.
- BUGARD (P.). - L'état de maladie. Convergences génétiques, sociologiques et psychosomatiques. Paris, Masson, 1964, in-8°, 173 p.
- BYNUM (William F.). - "Chemical structure and pharmacological action : a chapter in the history of 19 th century molecular pharmacology". Bull. Hist. Med., t. 44, 1970, p. 518-538.
- CANGUILHEM (Georges). - Essai sur quelques problèmes concernant le normal et le pathologique. Clermont-Ferrand, Editions "La Montagne", 1943, in-8°, 158 p. ("Publications de la Faculté des lettres de Strasbourg, fasc. 100"). [Deuxième édition : Paris, Les Belles-Lettres, 1950, in-8°, 159 p. ; troisième édition : Le normal et le pathologique, Paris, P.U.F., 1966, in-8°, 226 p.]

- CANGUILHEM (Georges). - L'idée de médecine expérimentale selon Claude Bernard. Paris, Université de Paris, 1965, in-12, 23 p. (Coll. "Conférences du Palais de la Découverte", n° D 101).
- CANGUILHEM (Georges). - La connaissance de la vie. 2^e édition. Paris, Vrin, 1965, in-8°, 198 p.
- CANGUILHEM (Georges). - Etudes d'histoire et de philosophie des sciences. Paris, Vrin, 1968, in-8°, 391 p.
- COMTE (Auguste). - Cours de philosophie positive. Deuxième édition. Tome III. Paris, Baillière, 1864, in-8°, 589p.
- DAGOGNET (François). - La raison et les remèdes. Paris, Presses Universitaires de France, 1964, in-8°, 351 p.
- DAGOGNET (François). - "Ambiguïtés de Claude Bernard". - Atomes (Paris), 20^e année, n° 227, 1965, p. 351-357.
- DIEPGEN (Paul). - "Das Krankheitsgift in der Geschichte der Medizin". Deutsche med. Wochenschrift, 1940, p. 1374-1378.
- DJIAN (Jacqueline) et coll. La médecine moléculaire. Paris, Robert Laffont, 1970, in-8°, 362 p.
- EARLES (Melvil P.). - "Early theories of mode of action of drugs and poisons". Annals of Science, vol. 17, 1961, p. 97-110.
- EARLES (Melvil P.). - "Experiments with drugs and poisons in the seventeenth and eighteenth centuries". Annals of Science, vol. 19, 1963, p. 241-254.
- EARLES (Melvil P.). - "The introduction of hydrocyanic acid into medicine. A study in the history of clinical pharmacology". Medical History, t. 11, 1967, p. 305-313.
- FAYOL (Amédée). - La vie et l'oeuvre d'Orfila. Paris, Albin Michel, 1930, in-8°, 315 p.
- FERRAND (Ange). - Claude Bernard et la science contemporaine. Paris, Librairie J.-B. Baillière, 1879, in-8°, 32 p.
- FORNARA (Domenico). - "Claudio Bernard come tossicologo". Sperimentale (Firenze), vol. 41, 1878, p. 508-516.
- FOUCAULT (Michel). - Naissance de la clinique. Paris, Presses Univ. de France, 1963, in-8°, 212 p.

- GAILLARD (A.). - "Causalité et cancer". Concours Médical, t. 91, 1969, n° 37, p. 6287-6290.
- GLEY (Eugène). - "L'oeuvre pathologique de Claude Bernard et la biologie française". Revue scientifique, vol. 53, 1915, p. 257-264.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Bolest" [Maladie]. Medicinska Enciklopedija, Zagreb, 1958, t. 2, p. 132-146. Deuxième édition : Zagreb, 1967, t. 1, p. 490-529.
- GRMEK (Mirko Dražen). - Uvod u medicinu. [Introduction à la médecine.] Belgrade et Zagreb, Medicinska Knjiga, 1961, in-8°, 172 p. [Deuxième édition revue et augmentée : Belgrade et Zagreb, 1971.]
- GRMEK (Mirko Dražen). - "La conception de la maladie et de la santé chez Claude Bernard". L'Aventure de la Science (Mélanges Koyré, vol. I), Paris, Hermann, 1964, p. 208-227.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Réflexions inédites de Claude Bernard sur la médecine pratique". Médecine de France, 1964, n° 150, p. 6-11.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Opinion de Claude Bernard sur Virchow et la pathologie cellulaire". Castalia, t. 21, 1965, n° 1, p. 20-28.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Notes inédites de Claude Bernard sur les propriétés physiologiques des poisons de flèches (curare, upas, strychnine et autres)". Biologie Médicale, n° hors série, 1966, in-8°, 159 p.
- GRMEK (Mirko Dražen). - "Évolution des conceptions de Claude Bernard sur le milieu intérieur". Dans : Philosophie et méthodologie scientifique de Claude Bernard, Paris, Masson et Cie, 1967, p. 117-150.
- HAAS (Hans). - Spiegel der Arznei. Ursprung, Geschichte und Idee der Heilmittelkunde. Berlin, Göttingen et Heidelberg, Springer Verlag, 1956, in-8°, 256 p.
- HALPERN (Bernard). - "Claude Bernard et la pharmacologie moderne". Moniteur des pharmacies, 6 nov. 1965, p. 2085-2093.
- HOLMSTEDT (Bo) & LILJESTRAND (Göran). - Readings in Pharmacology. New York, Macmillan, 1963, in-8°, 395 p.
- JACOB (François). - La logique du vivant. Paris, Gallimard, 1970, in-8°, 354 p.
- LENOBLE (Robert). - "Le thème du poison ; recherches objectives et aspects psychologiques". Archives Int. Hist. Sci., t. 8, 1955, n° 30, p. 41-52.

- LEWIN (Louis). - Die Gifte in der Weltgeschichte. Berlin, Springer, 1920, in-8°, 596 p.
- LITTER (M.). - "La obra farmacológica de Claudio Bernard". Semana médica, t. 2, 1942, p. 610-619.
- LOREN ESTEBAN (Santiago). - Mateo Jose Buena Ventura Orfila. Estudio critico-biográfico de su obra e influencia. [Thèse.] Zaragoza, Casas, 1961, in-8°, 150 p.
- McINTYRE (Archibald Ross). - "The influence of toxicology on pharmacology and physiology". Journal of Clinical Pharmacology, t. 9, 1969, p. 1-4.
- MOREAU (Armand). - Claude Bernard. [Discours nécrologique.] Bulletin de l'Académie de médecine, 7, 1878, p. 129-132.
- MORGAN (John) & ADDISON (Thomas). - An essay on the operation of poisonous agents upon the living body. London, Longman & Rees, 1829, in-8°, VIII + 91 p.
- OLMSTED (James M.D.). - Claude Bernard physiologist. New York et London, Harper and Brothers, 1938, in-8°, XIV + 272 p.
- ORFILA (Mathieu-Joseph-Bonaventure). - Traité des poisons. 2^e éd. Paris, Crochard, 1818, in-8°, 2 vol.
- PAGEL (Walter). - "The speculative basis of modern pathology". Bull. Hist. Med., t. 18, 1945, p. 1-43.
- PÉQUIGNOT (Henri). - Initiation à la médecine. Paris, Masson, 1961, in-8°, 104 p.
- PETERSEN (Julius). - Hauptmomente in der geschichtlichen Entwicklung der medizinischen Therapie. Kopenhagen, Høst, 1877, in-8°, 400 p.
- RENAN (Ernest). - Discours de M.E. Renan, prononcé le jour de sa réception à l'Académie française (3 avril 1879). Paris, Calmann-Lévy, 1879, in-8°, 35 p. [Aussi dans Gaz. des Hôp. 1879, p. 326-327 et 333-334 ; et dans L'Oeuvre de Claude Bernard, Paris, 1881, p. 3-37.]
- RIESE (Walther). - The conception of disease, its history, its versions and its nature. New York, Philosophical Library, 1953, in-8°, 120 p.
- ROBIN (Charles-Philippe) et POUCHET (Georges). - "Claude Bernard (Nécrologie)". Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, vol. 14, 1878, p. 334-338.

- SCHMIEDEBERG (Oswald). - "Rudolf Buchheim, sein Leben und seine Bedeutung für die Begründung der wissenschaftlichen Arzneimittellehre und Pharmakologie". Arch. exp. Path. Pharm. t. 67, 1911, p. 1-54.
- SHIDEMAN (F.E.). - "Drugs as tools in the elucidation of physiological mechanisms". Dans : Claude Bernard and experimental medicine, Cambridge, 1967, p. 125-134.
- SIGERIST (Henry E.). - Introduction à la médecine. Traduction par Maurice Ténine. Paris, Payot, 1932, in-8°, 362 p.
- STAUB . - "Poison et empoisonnement". - Revue Ciba, 1^{re} année, 1940, n° 7.
- STEVENSON (Lloyd Grenfell). - The meaning of poison. Lawrence, University of Kansas Press, 1959, in-8°, 53 p.
- VAN TIEGHEM (Philippe). - "L'oeuvre scientifique de Claude Bernard". - Revue scientifique, vol. 49, 1911, p. 513-521.
- VIRCHOW (Rudolf). - "Qu'est-ce que la maladie ? Etat actuel de la pathologie". Revue des cours scientifiques, t. 7, 1870, p. 209-215.
- VULPIAN (Alfred). - "Recherches toxico-physiologiques". C.R. Soc. Biol., sér. 2, t. 5, 1858 (1859), p. 113-123.
- VULPIAN (Alfred). - "Discours prononcé aux funérailles de Claude Bernard". - Moniteur scientifique, vol. 20, 1878, p. 491-496. [Voir aussi Funérailles de Cl. Bernard, Paris 1878, p. 17-30, C.R. Acad. Sci., t. 86, 1878, p. 407-415 et Cl. BERNARD, Leçons sur les phénomènes de la vie, Paris 1878, vol. I, p. VII - XXIV]
- WANGENSTEEN (Owen H.). - "Claude Bernard's legacy to surgeons and surgery". - Surgery, 58, 1965, p. 1081-1088.
- WOLFF (Etienne). - Les chemins de la vie. Paris, Ed. Hermann, 1963, in-8°, 240 p.



